ORSAY

N° d'ordre

THESE

présentée

A L'UNIVERSITE DE PARIS-SUD

CENTRE D'ORSAY

pour obtenir

LE TITRE DE DOCTEUR-INGENIEUR

par

Eric LESUEUR

SUJET : *Synthèses et étude de dynamique moléculaire en série terpénique .*

soutenue le 30 Juin 1983 devant la Commission d'Examen

M. M. FETIZON Président

M. J. COURTIEU

M. G. MOREAU

Mme DO KHAC MANH

O R S A Y

N° d'ordre

T H E S E

p r é s e n t é e

A L'UNIVERSITE DE PARIS-SUD

CENTRE D'ORSAY

pour obtenir

LE TITRE DE DOCTEUR-INGENIEUR

par

Eric LESUEUR

SUJET : *Synthèses et étude de dynamique moléculaire en série terpénique .*

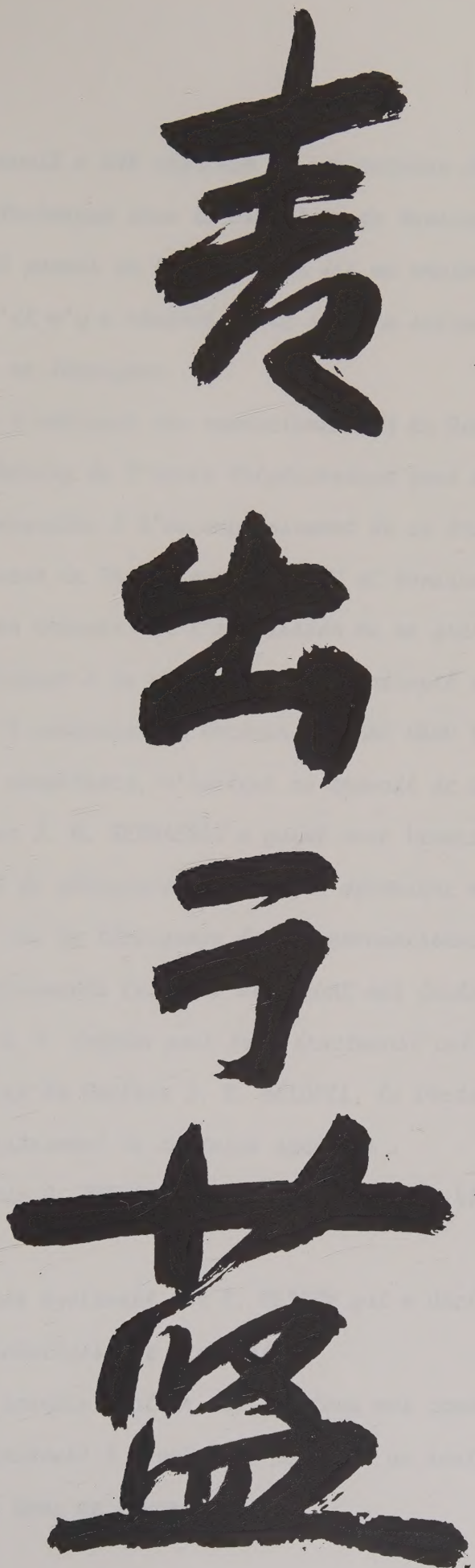
soutenue le 30 Juin 1983 devant la Commission d'Examen

M. M. FETIZON Président

M. J. COURTIEU

M. G. MOREAU

Mme DO KHAC MANH



Calligraphie de Melle CHEN YU HUI

Ce travail a été effectué au Laboratoire de Synthèse Organique de l'Ecole Polytechnique sous la direction de Monsieur le Professeur FETIZON . Qu'il me soit permis de lui exprimer ici ma profonde reconnaissance pour l'accueil qu'il m'y a réservé et le soutien scientifique et moral qu'il n'a cessé de me témoigner .

— Je tiens à adresser mes remerciements à la Direction de l'Enseignement et de la Recherche de l'Ecole Polytechnique pour m'avoir accordé le soutien financier nécessaire à l'accomplissement de ce travail .

— Que Monsieur le Professeur COURTIEU et Monsieur le Docteur G. MOREAU veuillent bien trouver ici l'expression de ma gratitude pour avoir bien voulu s'intéresser à ce mémoire et avoir accepté de le juger .

— Je tiens à remercier le Docteur DO KHAC MANH DUC qui a su, avec amabilité et compétence, m'initier au travail de synthèse .

— Le Docteur J. M. BERNASSAU a guidé avec beaucoup d'efficacité, de motivation et de pédagogie, l'étude de dynamique moléculaire de ce travail ; qu'il trouve ici le témoignage de ma reconnaissance la plus sincère .

— Mes remerciements les plus vifs vont aux docteurs J. BASTARD, née CLAUD, I. HANNA et M. T. CHENON pour leur fructueuse collaboration.

— Je remercie le Docteur J. C. BELOEIL, le Docteur S. K. KAN et M. BERTRANNE pour l'enregistrement de certains spectres .

— Je remercie C. PREVOST qui m'a aidé dans la réalisation matérielle de ce mémoire .

— Je remercie également Mme I. BESSON qui a dactylographié avec tant de soin et de gentillesse le manuscrit .

Je ne saurais oublier, enfin, tous mes camarades de travail dont la présence chaleureuse a représenté pour moi un soutien précieux tout au long de mon séjour dans ce laboratoire .

Summary

This work is divided in two parts .

In the first one, we study the photochemical rearrangements of bisabolenone type sesquiterpenes leading to a spiro [4.5] decane skeletton : the [2 + 2] intramolecular photocycloaddition followed by a Norrish II type fragmentation of bisabolenone affords (±)acorenone with a moderate rate . The same scheme applied to nor-4-bisabolenone led stereoselectively to nor-4-acorenone . The part played by the extra methyl in bisabolenone is discussed .

In view of the synthesis of nor-4-bisabolenone, we describe a phase-transfer catalytic bromination method of unsaturated alcohols .

In the second part, we describe a molecular dynamics study on some podocarpane derivatives .

The ^{13}C N.M.R. relaxation times lead to the diffusion constants of various methyl groups in diaxial interaction . An accurate description of molecular deformations is shown to be responsible for the rotational barriers values of these methyl groups calculated by the Force Field Method (F.F.M.) . A correlation between these two methods is proposed .

Finally, F.F.M. has been applied to conformational analysis of the 9-9 dimethyl-bicyclo [3.3.1] nonane skeletton .

TABLE des MATIERES

INTRODUCTION GENERALE 1

Première Partie

Introduction 3

CHAPITRE I - SYNTHESE DE LA BISABOLENONE 15

1 . Introduction 15

2 . Préparation de la méthyle-6-cyclohexène-2-one-1 24 16

2.1 Déshydrogénation de l'éther d'énol silylé 35 par D.D.Q. 17

2.2 Réduction de Birch de l'orthométhylanisole 37 18

3 . Synthèse de la bisabolénone 26 19

4 . Irradiation photochimique des produits 26a et 26b 22

4.1 Rappel des résultats antérieurs 22

4.2 Réarrangement photochimique de la bisabolénone 26 27

CHAPITRE II - SYNTHESE DE LA NOR-4-BISABOLENONE PAR L'INTERMEDIAIRE DE L'ORGANOMAGNESIEN 55c 33

1 . Introduction 33

2 . Préparation du bromo-2-méthyle-6-heptène-5 55c 35

2.1 Inconvénients présentés par les méthodes classiques 35

2.2 Catalyse par transfert de phase 36

3 . Application à notre modèle 38

4 . Addition 1-2 du dérivé organomagnésien 55c sur la cétone éthylénique 56 40

5 . Conclusion 43

CHAPITRE III - SYNTHESES EN SERIE PODOCARPANE 45

1 . Introduction 45

2 . Synthèse de 71 et 72 46

3 . Synthèse de 73 et 74 48

4 . Intérêt de ces composés pour une étude de dynamique moléculaire 49

Partie Expérimentale 51

Deuxième Partie

CHAPITRE IV - CALCUL DES CONSTANTES DE DIFFUSION A L'AIDE DES TEMPS DE RELAXATION EN R.M.N. ^{13}C 61

1 . Introduction 61

2 . Théorie 63

2.1 Rappel sur le processus de relaxation 63

2.2 Calcul des constantes de diffusion - Approximations 64

2.2.1 Rappel - Théorie de Redfield 64

2.2.2 Application à un système de spins 1/2 65

a) Mécanismes de relaxation 65

b) Hamiltonien dipolaire 65

c) Le problème de la cross-corrélation 66

2.2.3 La résolution de l'équation de diffusion 67

3 . Calcul de la barrière de rotation d'un méthyle 68

4 . Résultats 70

4.1 Attribution des pics 70

4.2 Temps de relaxation - Constantes de diffusion 74

CHAPITRE V - LA METHODE DU CHAMP DE FORCES 77

1. Introduction 77

1.1 Description de la méthode 77

1.2 Description des interactions 78

1.2.1 Le "Stretching" : élongation-compression 78

1.2.2 Le "Bending" 80

1.2.3 La torsion 81

1.2.4 Les interactions de VAN DER WAALS 82

2 . Application à l'étude de la géométrie d'une molécule dans un état de transition 84

2.1 Calcul de la barrière de rotation d'un groupe méthyle 84

2.2 Analyse de la géométrie de l'état de transition 85

3 . Stratégie de notre étude 86

CHAPITRE VI - ETUDE DU COMPORTEMENT DU GROUPE ESTER 91

CHAPITRE VII - ANALYSE DES INTERACTIONS 101

1 . Introduction 101

2 . Etude du méthyle 10 103

2.1 Comparaison entre PPMe10 et DB 104

2.2 Comparaison DB/TBC 111

2.3 Comparaison TAB/QABC 113

3 . La rotation du méthyle 8 117

3.1 Introduction 117

3.2 QABC - Rotation du méthyle 8 118

3.3 Comparaison avec $QABC_{nu}$ 121

3.4 Comparaison avec la rotation du méthyle 10 dans QABC 124

4 . Corrélation avec la R.M.N. 124

4.1 Introduction 124

4.2 Discussion 126

4.3 Autocritique et conclusion 126

CHAPITRE VIII - CONTRIBUTION A L'ANALYSE CONFORMATIONNELLE DU SQUELETTE DIMETHYL 9-9 BICYCLO [3.3.1] NONANE 129

1 . Introduction 129

2 . Calcul par la méthode du champ de forces 131

2.1 Le squelette non-fonctionnalisé 103 131

2.2 Application aux produits fonctionnalisés 104 à 113 133

2.3 Conclusion 135

B i b l i o g r a p h i e 137

INTRODUCTION GENERALE

Ce travail se compose de deux parties distinctes .

Dans la première partie relative à la synthèse de produits naturels, nous décrivons la contribution que nous avons apportée à l'étude des réarrangements photochimiques des sesquiterpènes de type bisabolène dans le but de synthétiser des composés comportant un squelette spiro [4.5] décane de la série acorane (chapitres I et II) .

Dans le but d'effectuer une étude de dynamique moléculaire, nous avons synthétisé quatre produits naturels diterpéniques de la série podocarpane (chapitre III) .

La seconde partie est divisée de la manière suivante :

— Mesure des temps de relaxation en R.M.N. ^{13}C des méthyles axiaux de ces diterpènes tricycliques . Calcul de leurs constantes de diffusion dans le modèle de rotation anisotrope (chapitre IV) .

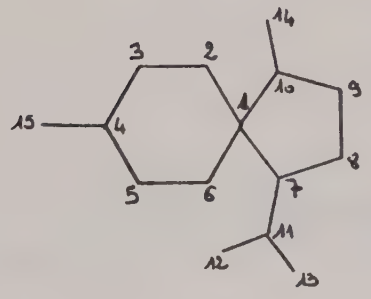
— Calcul des barrières de rotation des méthyles par la méthode du champ de forces . Corrélation avec le calcul des constantes de diffusion (chapitres V,VI,et VII) .

— Application du modèle du champ de forces à l'étude conformationnelle de composés possédant un squelette bicyclo [3.3.1] nonane (chapitre VIII) .

P R E M I E R E P A R T I E

I N T R O D U C T I O N

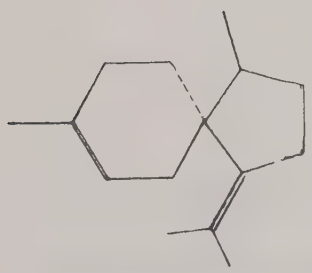
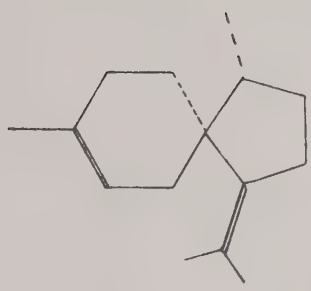
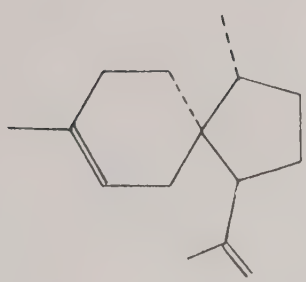
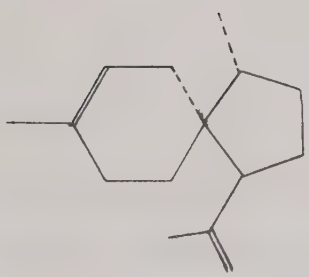
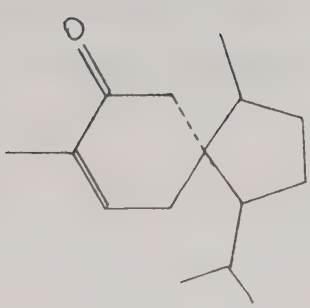
Les sesquiterpènes bicycliques de type spiro [4,5] décane 1 sont des substances naturelles abondamment rencontrées dans différentes huiles essentielles, comme le met en exergue le Tableau I .

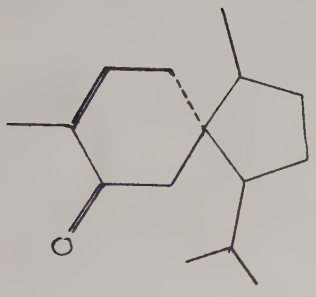


1

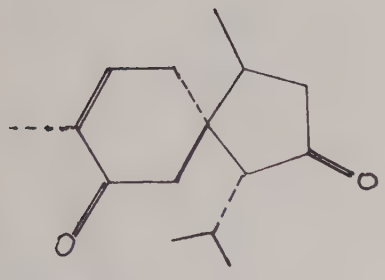
Extraits le plus souvent d'essences odoriférantes comme le *Juniperus rigida* ou le *Chamaecyparis nootkatensis*, ils ont été proposés comme intermédiaires biogénétiques [1,2,3] entre les sesquiterpènes monocycliques de type bisabolène 2 ou curcumène 3 et les sesquiterpènes tricycliques comme l'α-cédrène 4 ou le tricyclovétivène 5 (Figure 1) .

T a b l e a u I

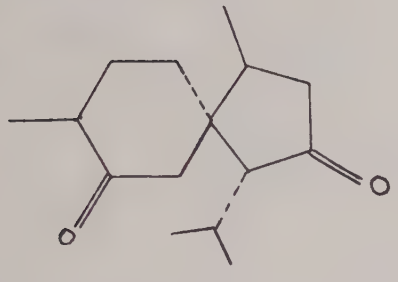
Structure	Nom	Source	Référence
	α-alaskène	*Chamaecyparis nootkatensis* *Juniperus rigida* *Barbilophozia barbata*	4,5
	β-alaskène	*J. rigida*	4,5
	α-acoradiène	*J. rigida* *J. virginiana*	6,7
	β-acoradiène	*J. rigida*	8
	acorénone B	*Bothriochloa intermedia*	9



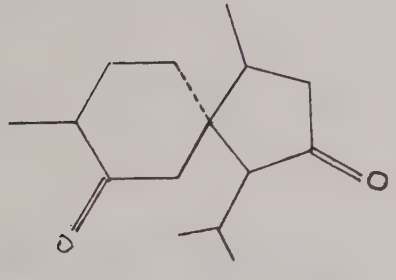
acorénone *Acornus calamus* 10



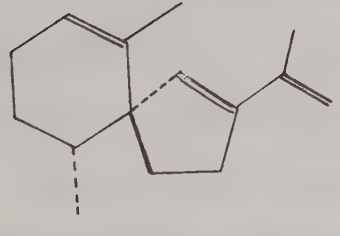
acorone *A. calamus* 11



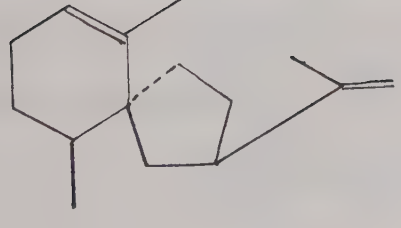
isoacorone *A. calamus* 11



cryptoacorone *A. calamus* 12



α-vétivispirène *Vetiveria zizanoïdes* 13



α-isovétivène *Atractylodes lancea* 28

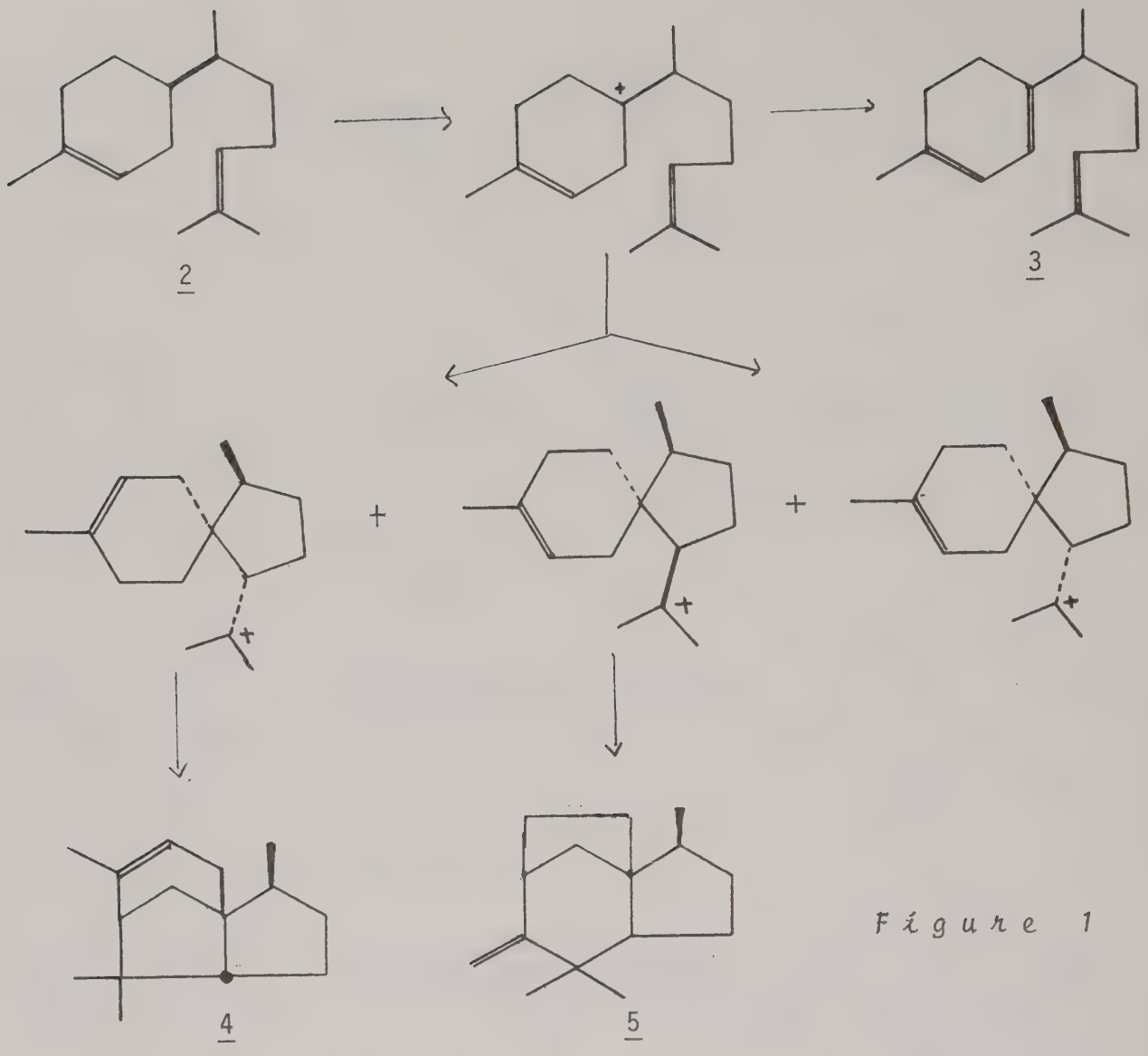


Figure 1

TOMITA, ISONO et HIROSE [1] d'une part, et ANDERSEN et SYRDAL [2] d'autre part, ont postulé un schéma biogénétique (Figure 2) à partir des nérolidylpyrophosphates 6, 7 et 8 . Ces derniers, par déshydratation conduisent à la formation des sesquiterpènes monocycliques tels que les bisabolènes 2 ou les curcumènes 3 . La spiro-cyclisation de tels systèmes diéniques 2 et 3 conduit à la formation des sesquiterpènes bicycliques de type α-acoradiène 9, β-acoradiène 10, α-alaskène 11 et β-alaskène 12 . Différentes cyclisations acido-catalysées de ces sesquiterpènes bicycliques de type spiro [4,5] décane 9 et 12 donnent les composés tricycliques tels que l'α-cédrène 4 et le tricyclovétivène 5 .

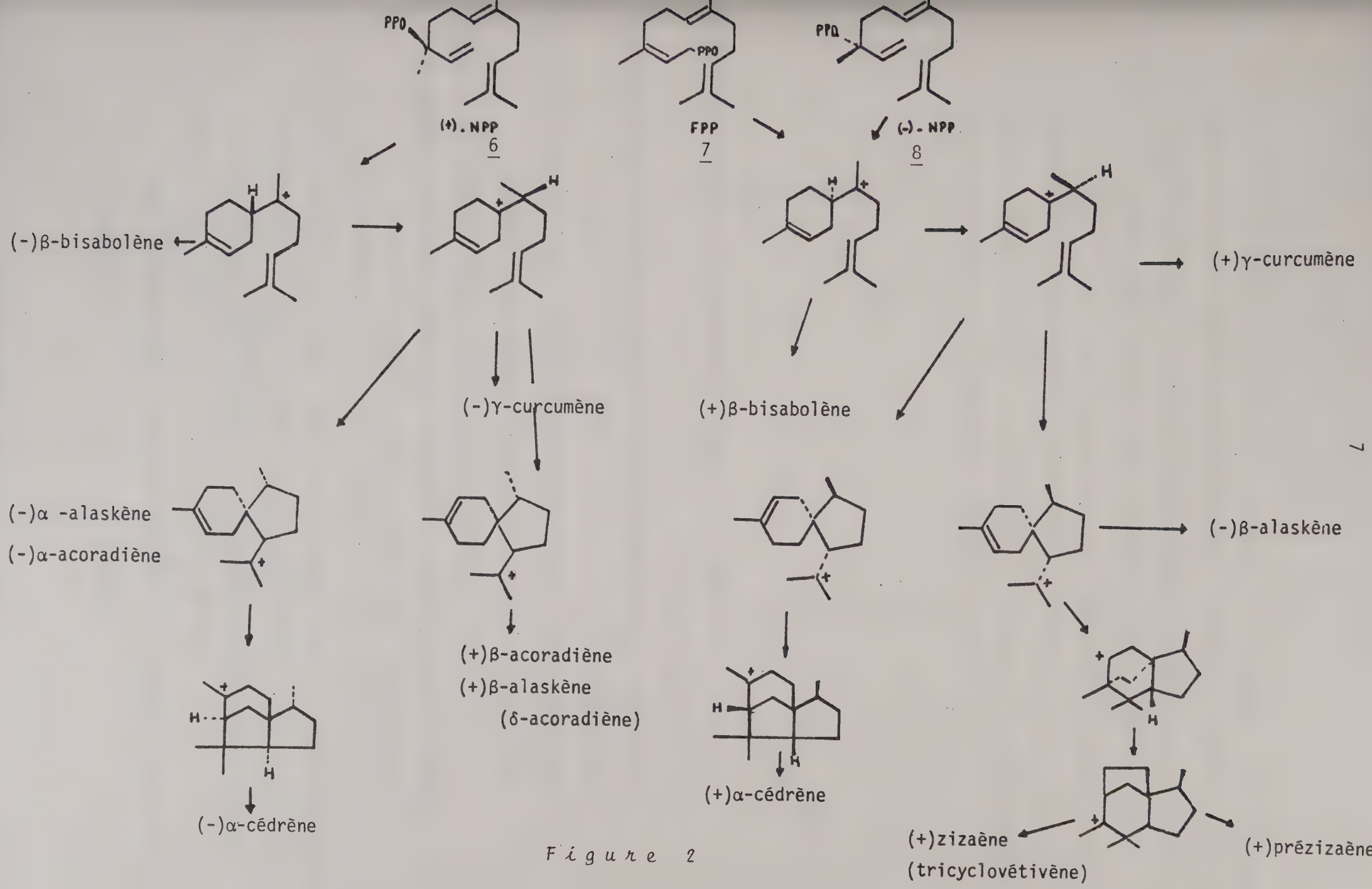
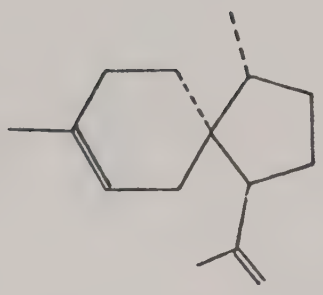
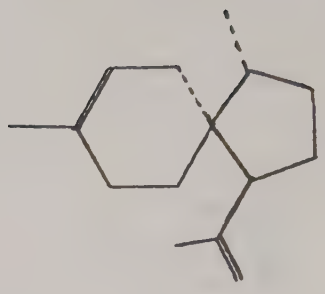

PPO
(+). NPP
6
PPO
FPP
7
PPO
(-). NPP
8
(-)β-bisabolène
(-)γ-curcumène
(+)β-bisabolène
(+)γ-curcumène
(-)α -alaskène
(-)α-acoradiène
(+)β-acoradiène
(+)β-alaskène
(δ-acoradiène)
(+)α-cédrène
(-)β-alaskène
(-)α-cédrène
(+)zizaène
(tricyclovétivène)
(+)prézizaène

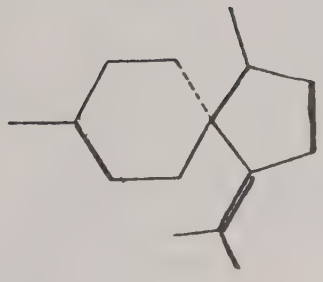
Figure 2



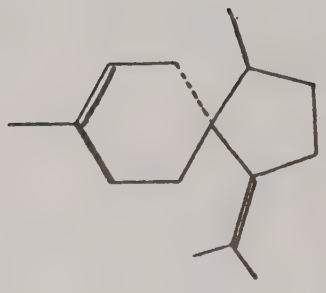
9



10



11

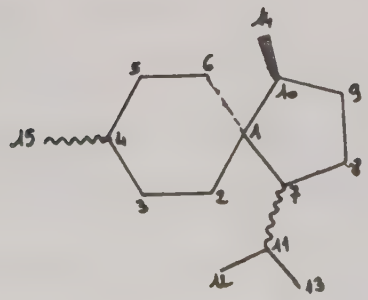


12

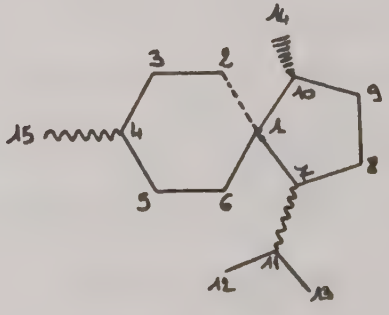
Ainsi, la synthèse de ces composés bicycliques de type spiro [4,5] décane 1, est riche d'intérêt :

- l'étude de la spiroannélation de tels systèmes présente un aspect structural très délicat
- elle propose une voie d'accès biomimétique à des sesquiterpènes tricycliques dont l'utilité dans l'industrie de la parfumerie est grande .

De ce fait, de nombreux auteurs ont déjà décrit des méthodes de spiro-annélation de ces systèmes bicycliques, possédant un squelette acorane ou alaskane selon l'appellation proposée par SYRDAL (3, p.23) :



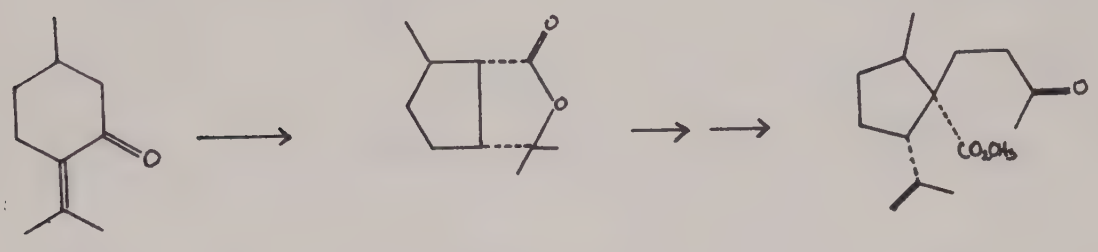
acorane



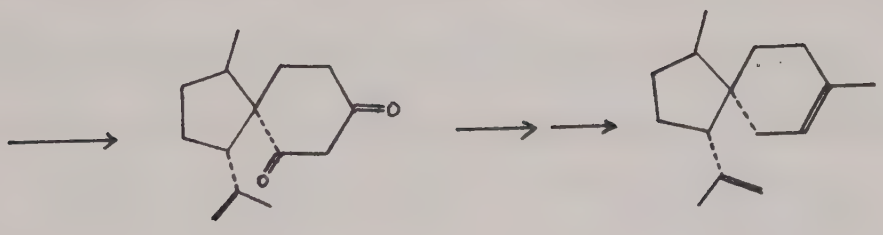
alaskane

La difficulté principale de la synthèse de ce système spiro [4,5] décane est la formation stéréosélective du carbone-1 spirannique quaternaire et les configurations relatives des carbones C-7 et C-10 portant chacun un substituant .

Nous citons ici pour exemple les récents travaux de D. SOLAS et J. WOLINSKY qui présentent une synthèse en dix étapes de l'α-acoradiène 9 mettant en jeu une annélation de ROBINSON de l'intermédiaire 15 préparé à partir de la pulégone 13 . La dicétone 16 obtenue est ensuite transformée en α-acoradiène par des méthodes de réduction classiques :



13 14 15

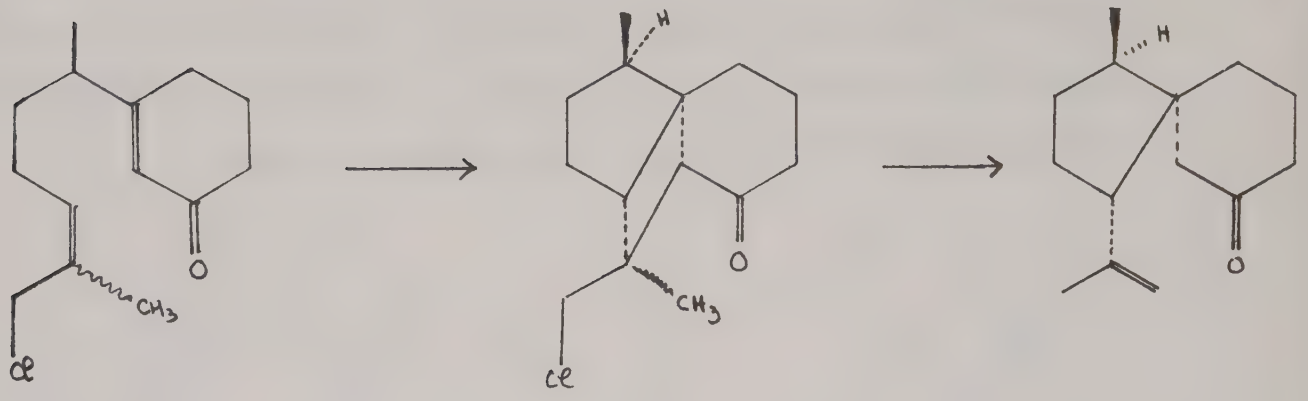


16 9

La photoannélation occupe cependant une place particulière dans la synthèse des substances naturelles . Depuis une dizaine d'années, de nombreuses équipes de recherche, y compris la nôtre, étudient à ces fins la photocycloaddition [2 + 2] intramoléculaire des énones et les réarrangements moléculaires qui s'en suivent [21-29] .

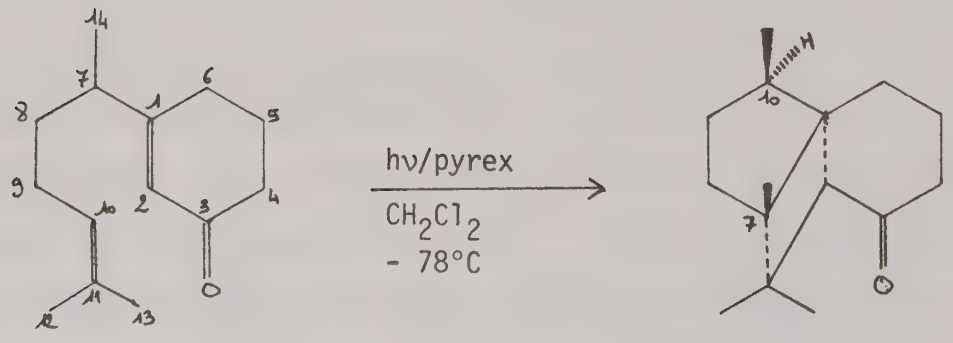
Ainsi W. OPPOLZER et ses collaborateurs [28], en 1981, on pu mettre au

point une synthèse de la nor-acorénone 17 par photocycloaddition [2 + 2] intramoléculaire du composé halogéné 18, suivie d'une fragmentation réductrice par le lithium dans l'ammoniac liquide de la γ-halocyclobutyl-cétone 19 :



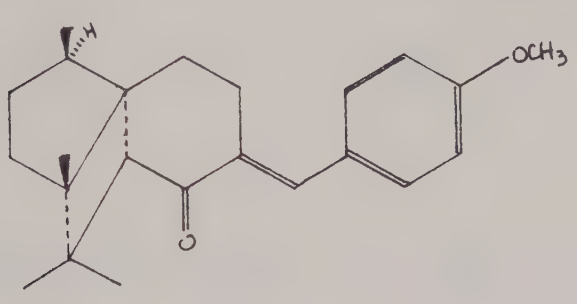
18 19 17

— L'étude de la photocycloaddition [2 + 2] intramoléculaire de la nor-4-bisabolénone 20, conduisant à la formation d'un composé tricyclique 21 (60 %) a été mise au point dans notre laboratoire en 1979 :

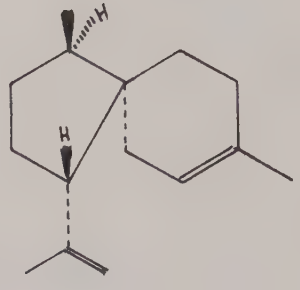


20 21

La structure de 21 a été déterminée par diffraction aux rayons X de l'anisylidène 22 correspondant, indiquant que la réaction de photoannélation de 20 s'est effectuée d'une manière stéréosélective . Le composé 21 majoritaire (60 %) obtenu présente une stéréochimie qui corrèle bien avec la structure de l'α-acoradiène 9 [21] :

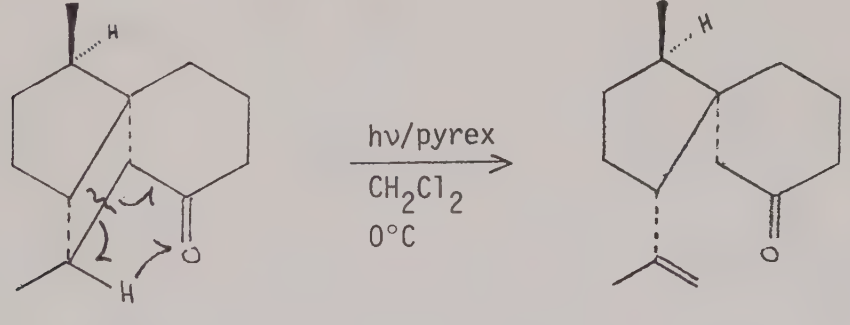


22



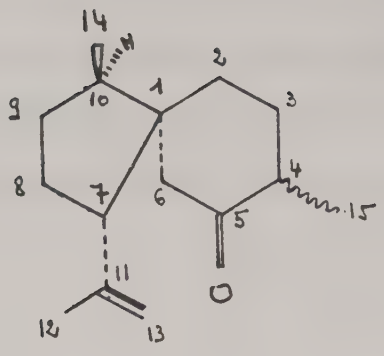
9

La photofragmentation de type NORRISH II du composé 21 a conduit à la formation de la nor-acorénone 17 (50 %) :



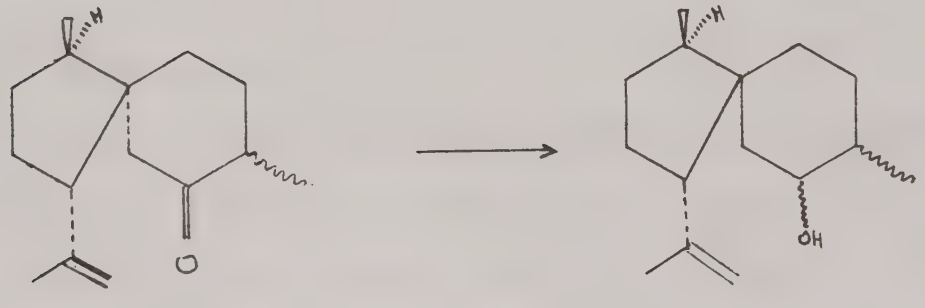
21 17

Nous avons par conséquent adapté cette voie d'accès photochimique à des composés spiro [4,5] décane de la série acorane, à la synthèse de la (±)acorénone 23 qui diffère de la nor-acorénone 17 par la présence d'un méthyle en position 4 .

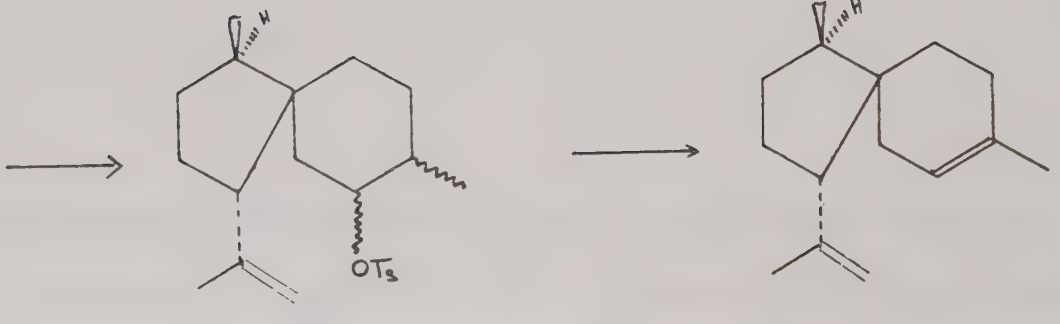


23

La (±)acorénone 23 conduirait en effet à l'α-acoradiène 9 par réaction d'élimination sur le tosylate intermédiaire 25 (Schéma I) :



23 24

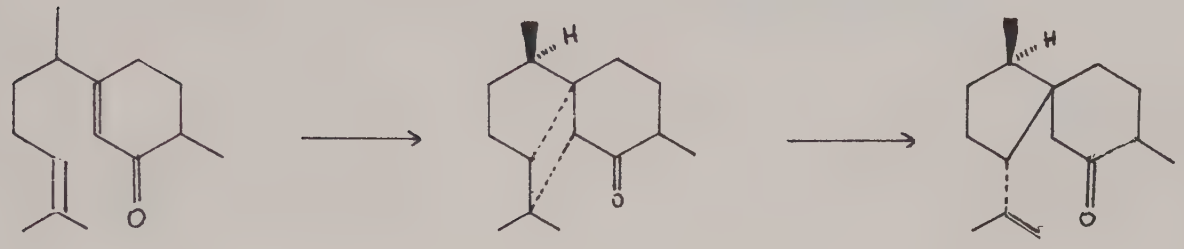


25 9

Schéma I

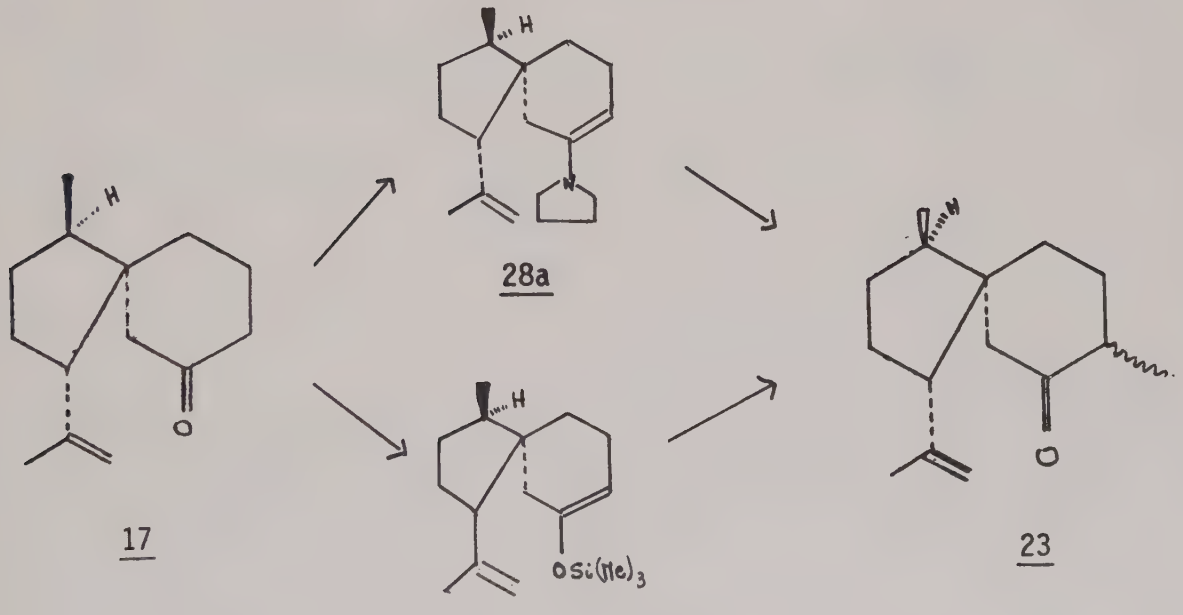
Nous avons testé deux voies d'accès au composé 23 :

I) Photocycloaddition puis photofragmentation de la bisabolénone 26 :



26 27 23

II) Méthylation directe de la nor-acorénone 17



17 28a 28b 23

C H A P I T R E I

S Y N T H E S E D E L A B I S A B O L E N O N E

1 - I N T R O D U C T I O N

Antérieurement à notre travail, la nor-4-bisabolénone 20, précurseur de la nor-acorénone 17 avait été préparée par substitution nucléophile du tosylate 32 sur la γ-oxosulfone 31 dérivée de la cyclohexénone 29 (30,31) (Schéma II) :

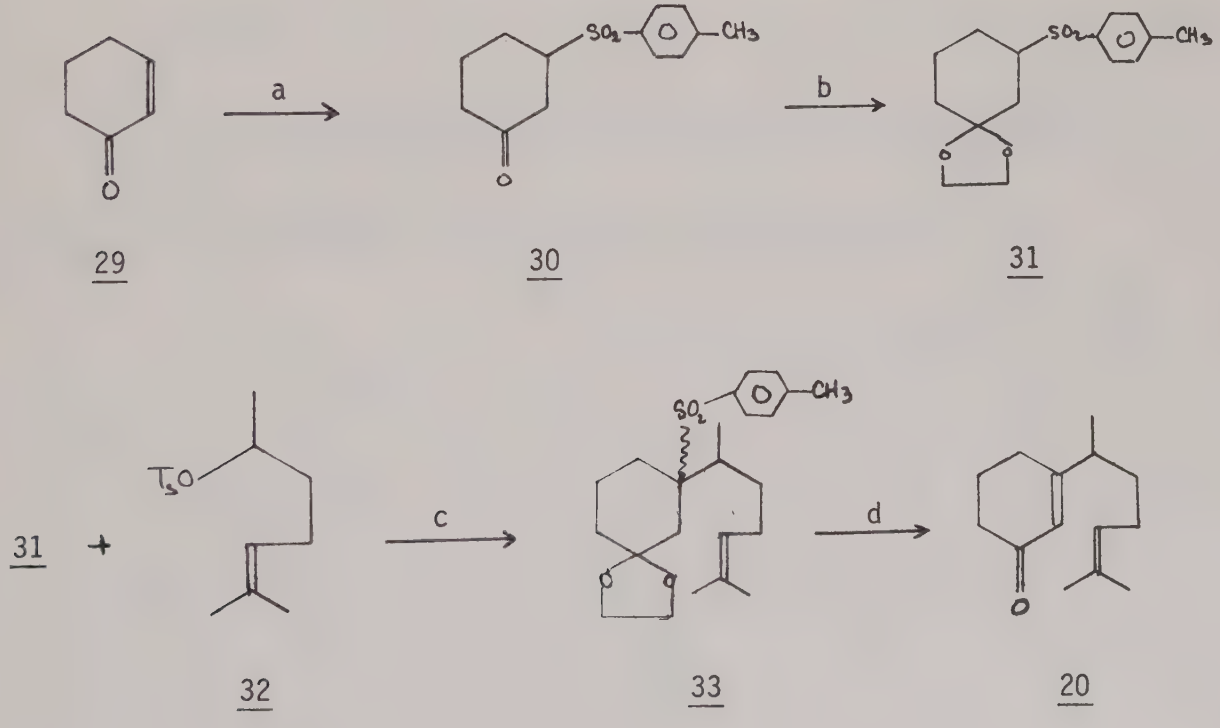
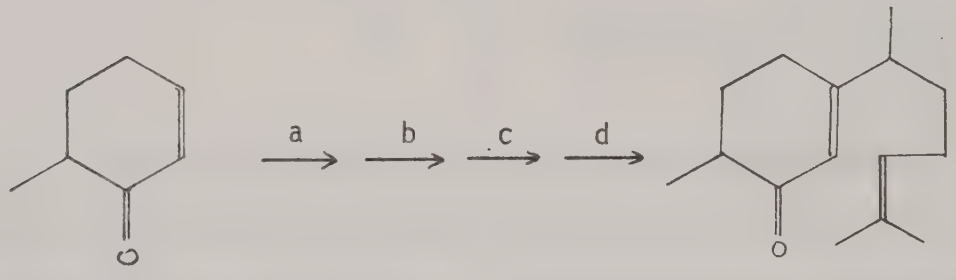


Schéma II

L'avantage principal que présentait cette méthode était le suivant :

- jusqu'au produit 31 les rendements étaient quantitatifs et les composés obtenus cristallisés se purifiaient aisément par recristallisation .

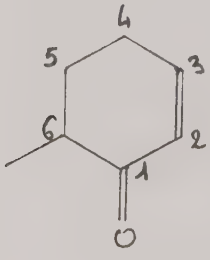
Nous avons par conséquent appliqué ce schéma préparatif à la méthyle-6-cyclohexène-2-one-1 34 pour obtenir la bisabolénone 26 :



34 26

2 - PREPARATION de la METHYLE-6-CYCLOHEXENE-2-ONE-1 24

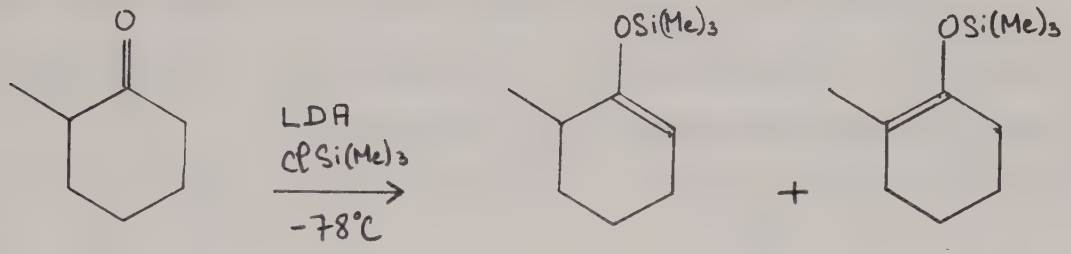
Nous avons tenté plusieurs méthodes pour obtenir en grande quantité la méthyle-6-cyclohexène-2-one-1 34 (32-34) :



34

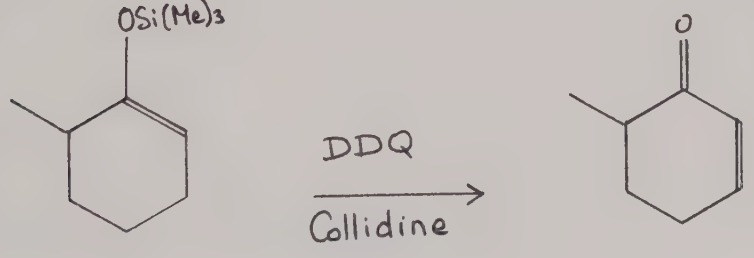
2 - 1 . Déshydrogénation de l'éther d'énol silylé 35 par la 2,3-dichloro-5,6-dicyanoquinone (D.D.Q.)

A - 78°C et en présence de lithium diisopropylamide comme base, l'éther d'énol silylé se forme sous contrôle cinétique et l'on obtient 99 % du composé 35 :



21 35 99 % 36 1 %

L'oxydation par le D.D.Q. du composé 35 en présence de la collidine, a pu être reproduite dans des conditions comparables à celles décrites par I. FLEMING et Ian PATERSON [32] mais le rendement s'est avéré très médiocre dès que l'on augmentait la quantité du produit de départ :

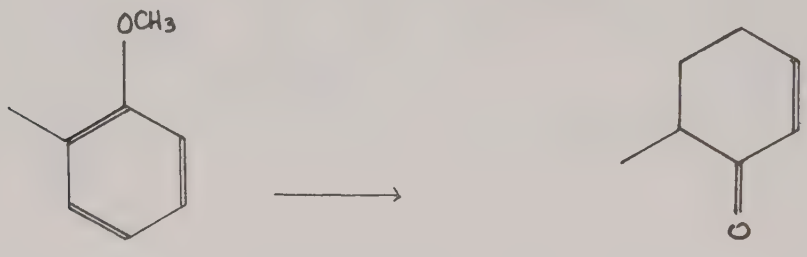


35 a) 10^{-2} m ; r = 70 % 34
b) 5.10^{-2} m ; r = 20 %

Nous avons donc préféré une autre méthode permettant d'obtenir la méthyle-6-cyclohexène-2-one-1 34 en quantité suffisante pour servir de produit de départ à notre synthèse .

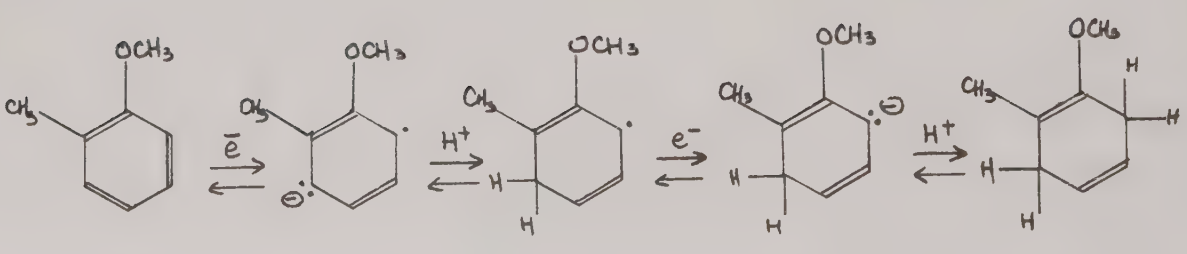
2 - 2 . Réduction de BIRCH de l'orthométhylanisole 37 (35-37)

La réduction 1-4 de type BIRCH par un métal alcalin dans l'ammoniac liquide de l'orthométhylanisole 37 suivie d'une thermolyse en milieu acide conduit à la cétone éthylénique 34 souhaitée :



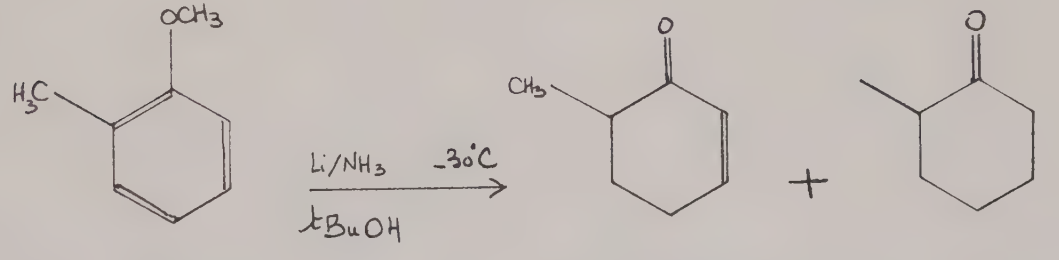
37 34

Le mécanisme bien connu de cette réduction est le suivant :



37 38

L'orientation des doubles liaisons est régie par le caractère donneur des substituants méthyle et méthoxy . La source de protons habituellement utilisée est le tertiobutanol et le réducteur, le sodium ou le lithium . La réaction est cependant difficile à contrôler et les auteurs décrivent toujours un taux non négligeable de produit de réduction totale ou de produit de départ non converti . En choisissant le lithium comme réducteur et en introduisant l'orthométhyl-anisole 37 déjà en solution dans le tertiobutanol, nous avons réussi à obtenir un taux de conversion de 100 % avec seulement 10 % de méthyle-6-cyclohexanone **21** provenant d'une réduction totale du produit de départ :



37 34 90 % 21 10 %

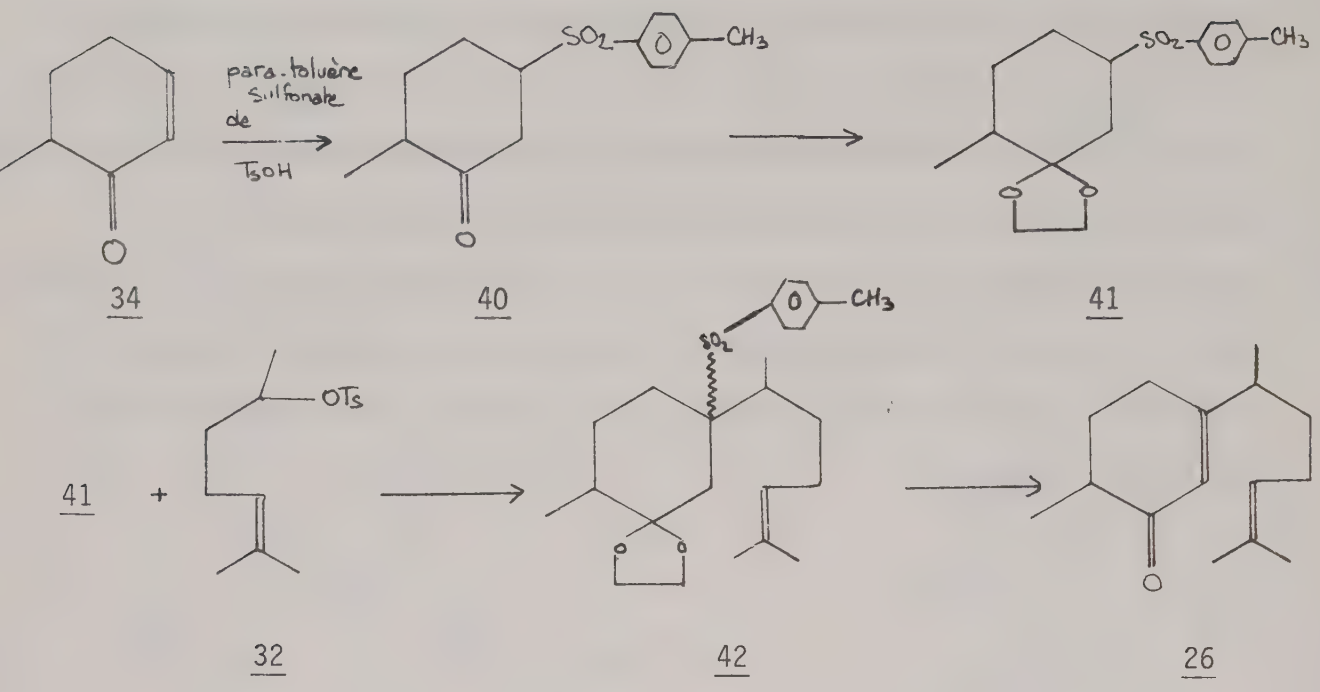
Ce procédé appliqué avec succès à de grosses quantités de produit dans les conditions décrites ci-dessus a, par conséquent, été préféré à la méthode précédente .

3 - SYNTHESE de la BISABOLENONE 26

Nous avons appliqué le schéma 2 de synthèse [9] à la préparation de la bisabolénone 26 à partir de la méthyle-6-cyclohexène-2-one-1 34 .

Nous avons pu effectuer, sans problème, la série de réactions conduisant au composé 42 avec des rendements comparables à ceux obtenus précédemment

au laboratoire dans le cas des produits 29 à 33 .



34 40 41

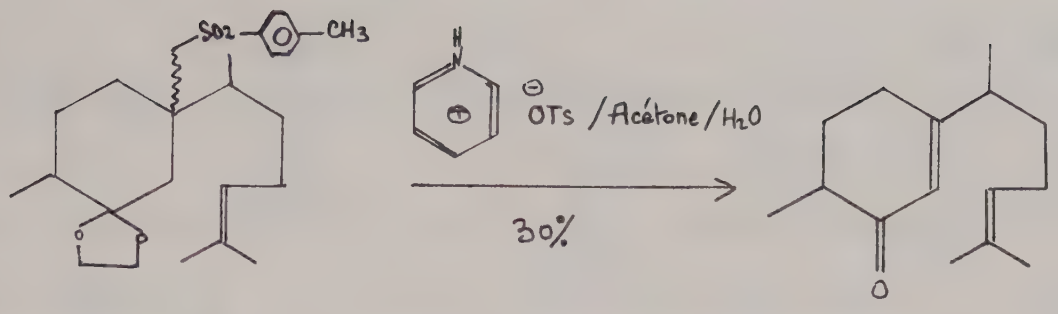
41 + 32 42 26

Schéma III

En revanche, la dernière étape de décétalisation et de désulfonation (42 → 26) s'est avérée beaucoup plus difficile que dans le cas des composés ne possédant pas de méthyle en α du carbonyle .

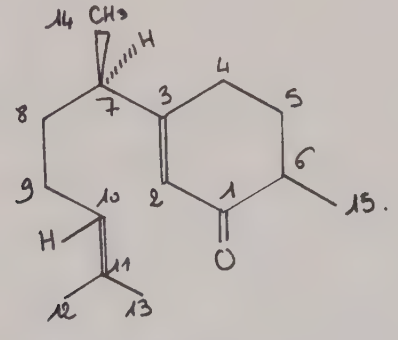
En présence d'une solution aqueuse à 30 % en volume d'acide perchlorique (concentré à 70 %), comme avec d'autres acides minéraux (acide chlorhydrique 10 %, 20 %), le résidu noir obtenu, analysé par chromatographie sur couche mince, ne contenait ni le produit de départ 42, ni le composé souhaité 26 .

En présence d'acide paratoluène sulfonique, le taux de conversion 42 → 26 était pratiquement nul au bout de 24 heures . Nous avons malgré tout réussi à obtenir le bisabolénone 26 avec un rendement de 30 % en utilisant le paratoluène sulfonate de pyridinium comme acide faible [38] .



42 26

Les analyses spectrales du composé 26 par R.M.N.^{1}H et R.M.N.^{13}C à 100 MHz, montrent qu'il se composait de deux épimères inséparables par chromatographie en phase vapeur avec colonne capillaire .



26

R.M.N.^{1} 400 MHz ($CDCl_3$)

H_{15} → 2 doublets, 2 conformations du méthyle intégrés pour 3H
δ centré à 1,01 et 1,03 ppm (avec J = 7 Hz)

H_{14} → 1 doublet (à cause de la rotation libre) (3H)
δ centré à 1,10 ppm

H_{12} et H_{13} → 2 singulets (3H chacun) (Me-12 + Me-13) 1,54 et 1,65 ppm attribuables aux deux méthyles Me-12 et Me-13 portés par la double liaison

1 ensemble de 3 multiplets complexes, δ centré à 1,9, 2,06 (2H chacun) et

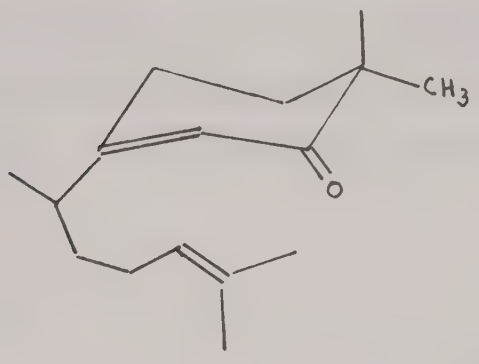
2,30 ppm (6H) attibuables aux méthylènes CH_2 (H_5), CH_2 (H_8) et aux protons $2H_9 + 2H_4 + H_3 + H_6$.

H_{10} → 1H (1 triplet de septuplets avec J = 6 Hz et J = 1 Hz) à 5,66 ppm

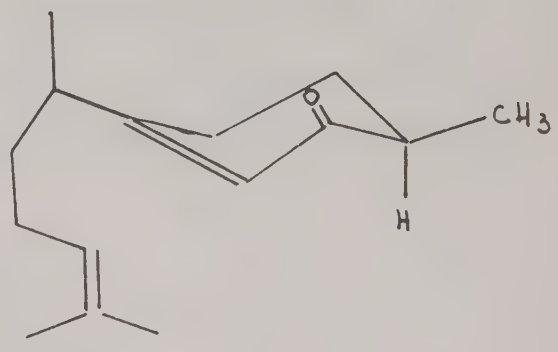
H_{11} → 1H, 1 singulet à 5,83 ppm .

L'analyse du spectre de (26a + 26b) en R.M.N. ^1H à 400 MHz est en accord avec la structure 26 proposée (avec existence de 2 conformations du Me-15) .

Nous avons attribué à ces deux épimères les structures 26a et 26b compatibles avec les données spectrales et le procédé d'obtention de 26 :



26a



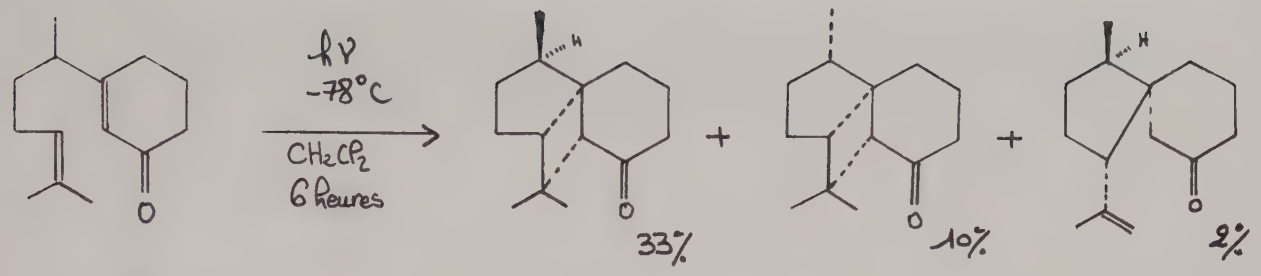
26b

4 - IRRADIATION PHOTOCHIMIQUE DES PRODUITS 26a et 26b

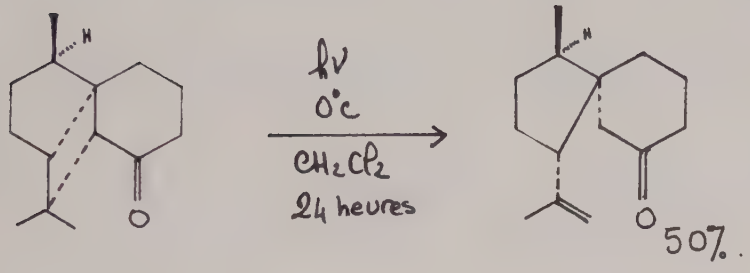
4 - 1 . Rappel des résultats antérieurs

Dans notre laboratoire, l'irradiation photochimique de la nor-4-bisabolénone 20 composée d'une étape de photocycloaddition [2 + 2] intramoléculaire à - 78°C, puis d'une photofragmentation de type NORRISH II (Schéma 4) avait donné lieu à une étude approfondie [23,39,40] .

Les rendements indiqués sont obtenus après séparation par chromatographie liquide haute performance en phase inverse du produit brut de réaction .



20 21 43 17

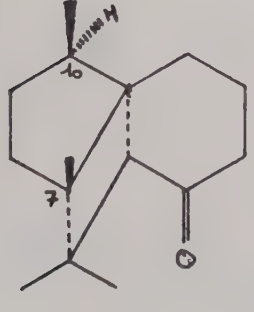


21 17

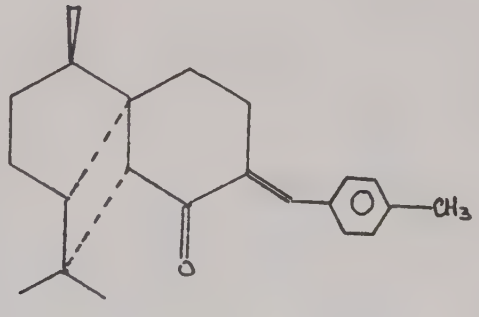
Schéma IV

Dans un premier temps, l'irradiation à - 78°C dans le chlorure de méthylène du composé 20 conduit à 70 % d'un mélange des produits 21, 43 et 17. La séparation délicate par chromatographie liquide haute performance en phase inverse permet ainsi d'isoler 33 % du produit majoritaire 21 avec une pureté de 90 %, 10 % du composé minoritaire 43 et 2 % de nor-acorénone 17.

La structure du produit tricyclique 21 ayant une stéréochimie 14β a été établie par cristallographie aux rayons X du dérivé cristallisé 22 :

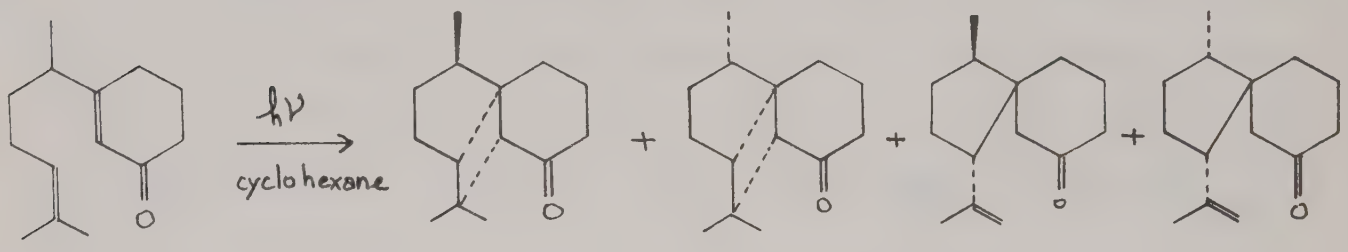


21



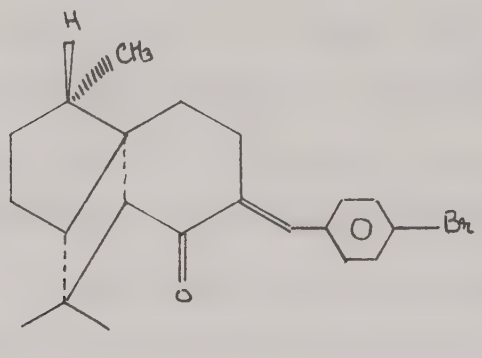
22

Parallèlement, l'irradiation de la nor-bisabolénone 20 effectuée à température ordinaire dans le cyclohexane par T. R. HOYE et ses collaborateurs [41] conduisait à la formation des produits 21, 43, 17 et 44 dans les proportions 2/1/1/1 :



20 21 43 17 44

La structure du composé minoritaire 43 a été établie par cristallographie aux rayons X du dérivé cristallisé parabromobenzylidène 45 :



45

Ces auteurs décrivent également que le taux de formation des épimères 21/43 de 2 : 1 à température ordinaire, passait à 5 : 1 quand la réaction est effectuée à - 78°C .

Dans un second temps, le composé tricyclique 21 isolé et purifié était soumis à une photofragmentation de type NORRISH II dont le mécanisme est rappelé ci-après (Figure 3) .

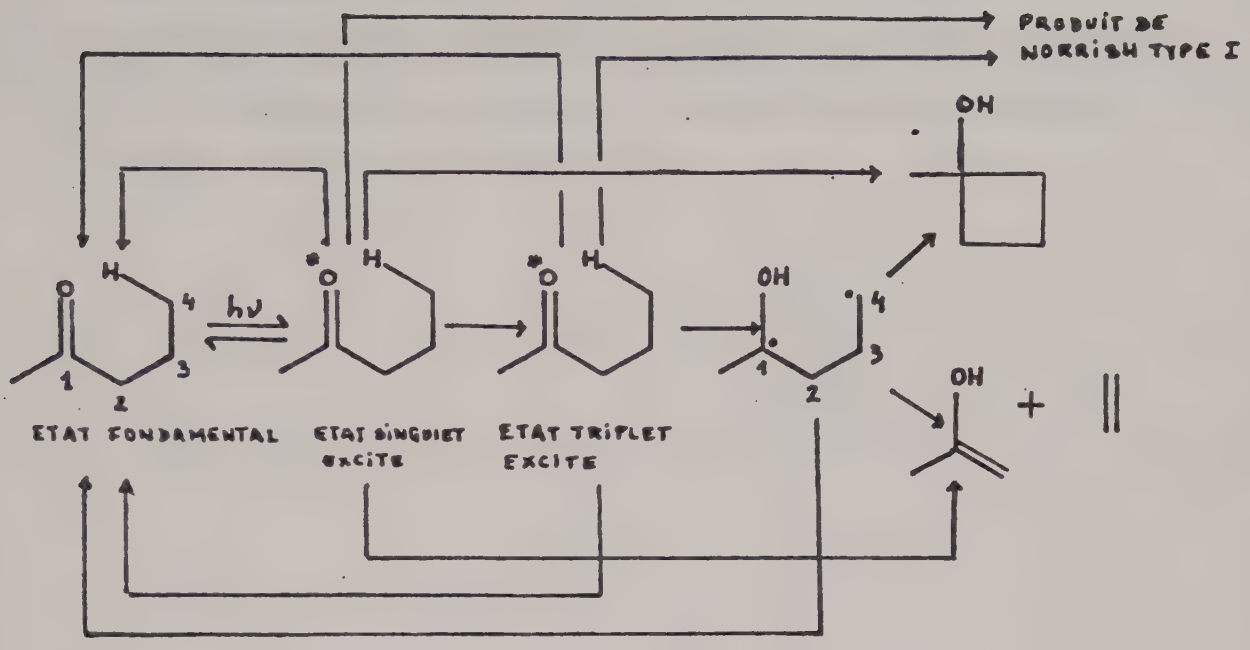
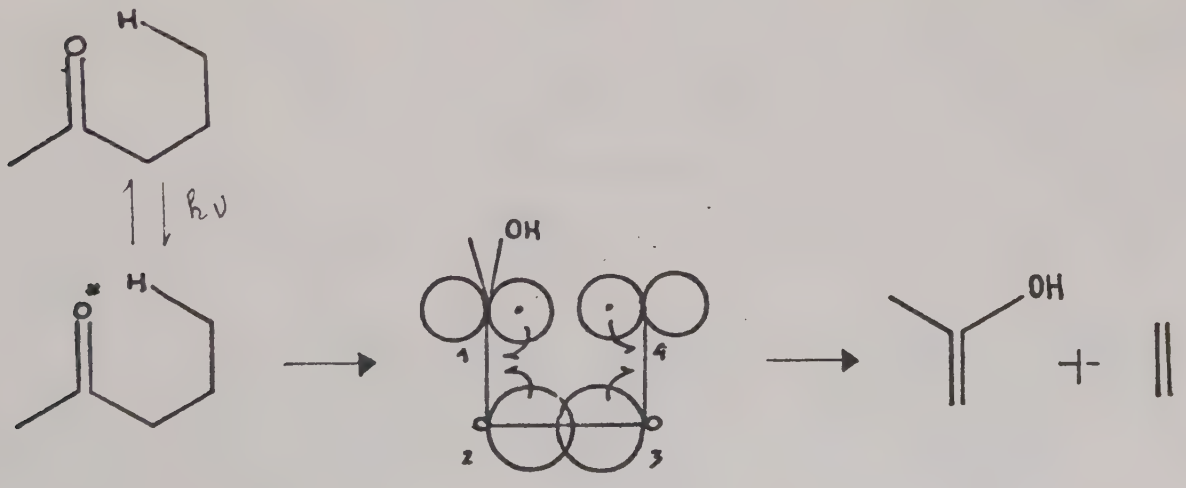
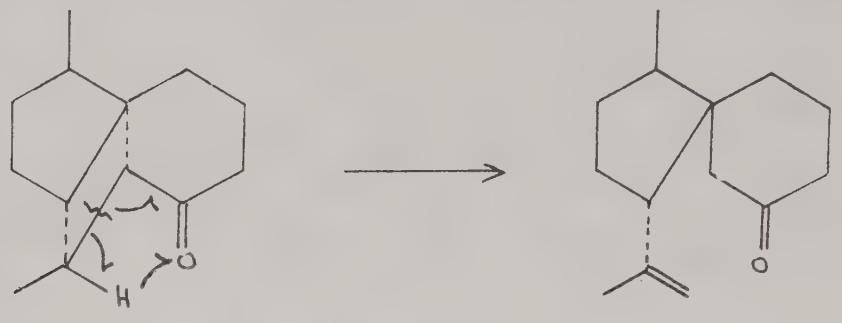


Figure 3

La condition de parallélisme entre les orbitales σ de liaison 2-3 et les orbitales 2p des carbones C-1 et C-4 dans l'état de transition semble déterminer la formation du produit de fragmentation de type NORRISH II [42-44] . Le recouvrement des orbitales concernées dans la formation de l'énol et de l'oléfine est alors possible :



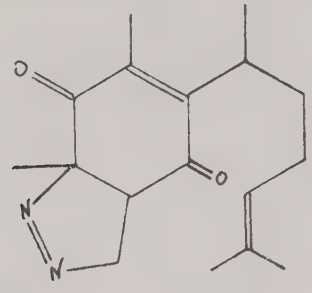
La photolyse du produit 21 à 0°C dans le chlorure de méthylène conduit au bout de 24 heures à la formation du produit de fragmentation de NORRISH II, la nor-acorénone 17 avec 50 % de rendement :



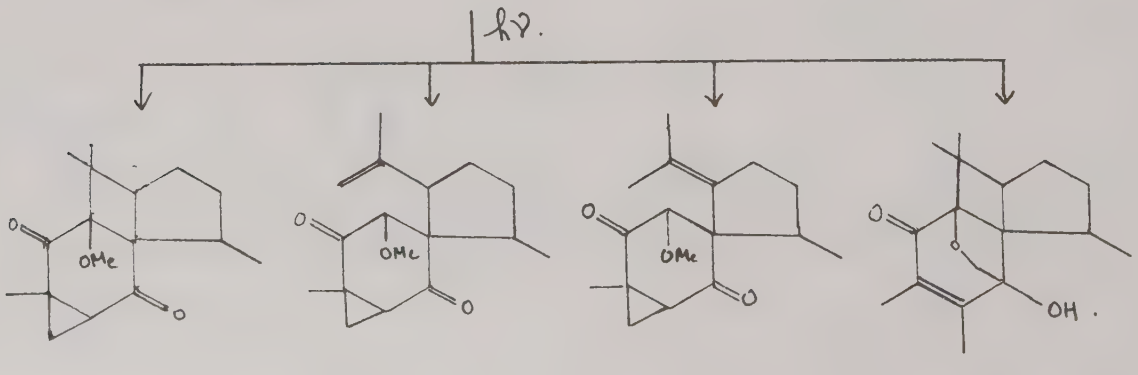
21 17

La géométrie relative des carbones 1, 7 et 10 dans le composé 17 a été établie par R.M.N.^{1}H et R.M.N.^{13}C .

D'autre part, la photolyse dans le benzène à 8°C de la 5-(1',5'-diméthyl-cyclohexyl-4'-enyl)-6-méthoxy-7a-méthyl-3H-indazole-4,7(3aH,7aH)-dione 46, relatée par I. SALAZAR [45] conduit aux produits de réarrangement suivants, le composé 47 étant majoritaire .

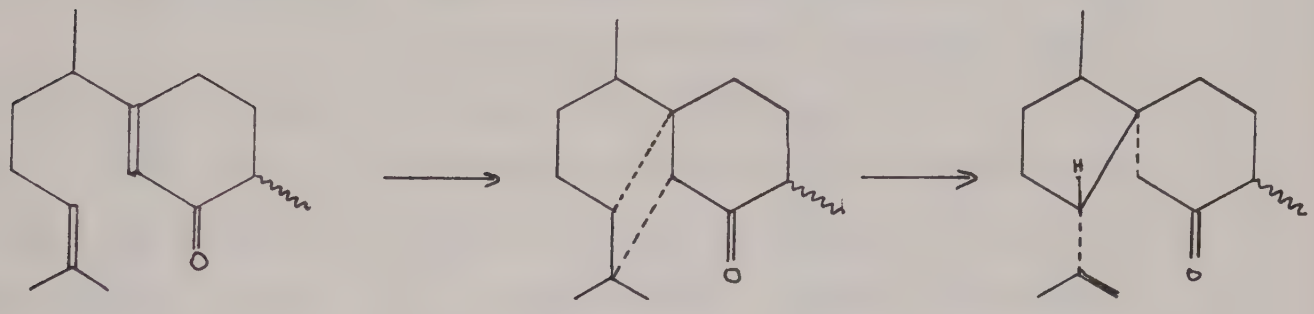


46



47 48 49 50

La présence de groupements encombrants en α du carbonyle dans le composé 46 ne semblant pas gêner la formation de l'anneau cyclobutane du produit 47, nous étions donc en droit d'espérer que l'irradiation photochimique du mélange 26a et 26b conduise à l'acorénone 23 :



26 27 23

4 - 2 . Réarrangement photochimique de la bisabolénone 26

L'irradiation photochimique a été effectuée dans les conditions suivantes :

- solvant : CH_2Cl_2
- lampe Hanau TQ 150 (filtre Pyrex)
- température : - 78°C .

Malheureusement, nous n'avons pas été en mesure d'isoler le composé tricyclique intermédiaire 27 : au bout de 4 heures, la disparition de la bande d'absorption I.R. à 1680 cm^{-1} de la cétone éthylénique 26 s'accompagne de l'apparition d'une bande à 1715 cm^{-1} (cétone), mais l'absorption à 1700 cm^{-1}, caractéristique d'un carbonyle possédant un anneau cyclobutane en position α est très faible .

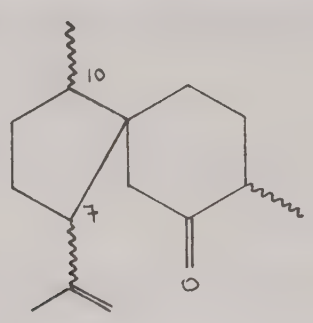
L'analyse par chromatographie en phase vapeur sur colonne capillaire du mélange brut de réaction a confirmé la disparition du produit de départ mais la présence de nombreux pics sur le chromatogramme (Figure 4) prouvait la composition complexe du mélange réactionnel inséparable par chromatographie sur

couche mince .

Considérant la faible quantité de produit de départ 26 dont nous disposions, nous avons renoncé à séparer ce mélange par chromatographie liquide en phase inverse . Nous avons alors repris l'irradiation de la bisabolénone 26 à - 78°C, et une fois le produit de départ entièrement consommé, nous l'avons poursuivie à 0°C pendant 24 heures .

La séparation du résidu obtenu conduit à l'obtention de 16 mg (10 %) d'un mélange présentant une bande d'absorption I.R. à 1710 cm^{-1} . A l'analyse par R.M.N.^{1}H à 400 MHz, on observe la résonance de protons oléfiniques à 4,66, 4,70, 4,93 et 4,98 ppm, deux doublets (J = 7 Hz) à 0,97 et 1,00 ppm, deux doublets (J = 7 Hz) à 0,87 et 0,83 ppm (Figure 5) .

Les autres produits séparés ne présentaient pas d'absorption à 1710 cm^{-1} . Il est donc vraisemblable que nous ayions obtenu un mélange de plusieurs isomères de la (±)acorénone 23 :



23

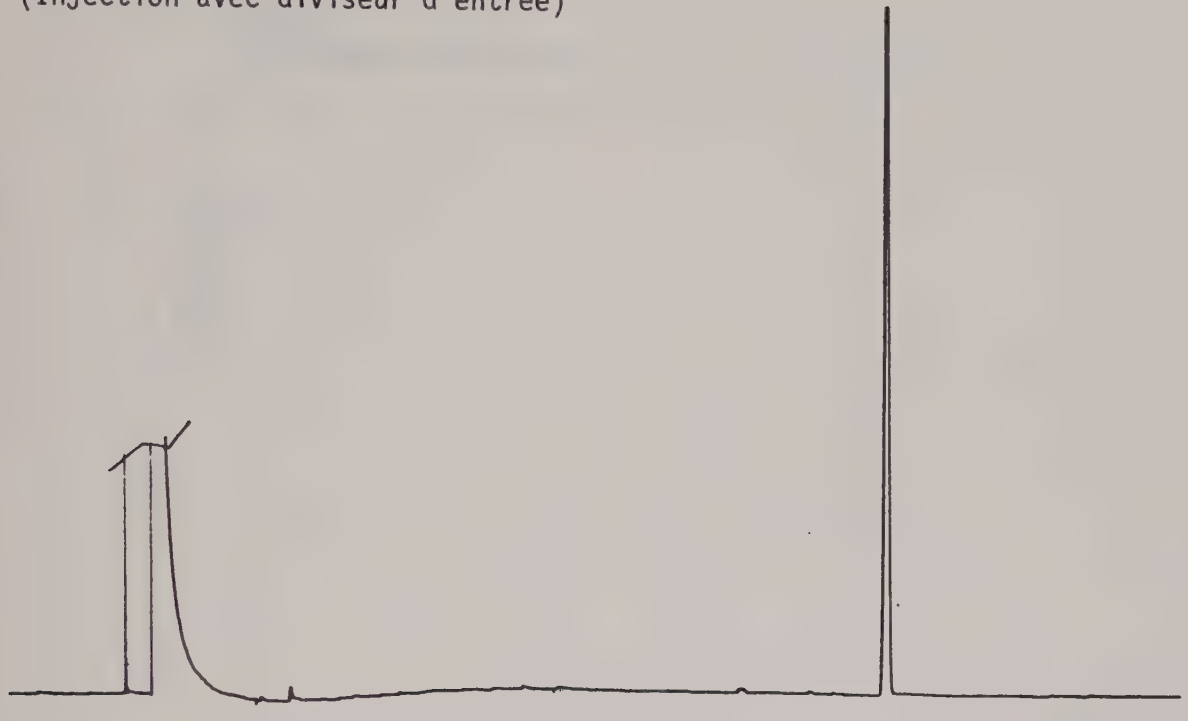
Cependant, devant les rendements très médiocres obtenus, nous avons renoncé à une séparation ultérieure de ce mélange .

Plusieurs raisons peuvent expliquer l'insuccès de cette étape :

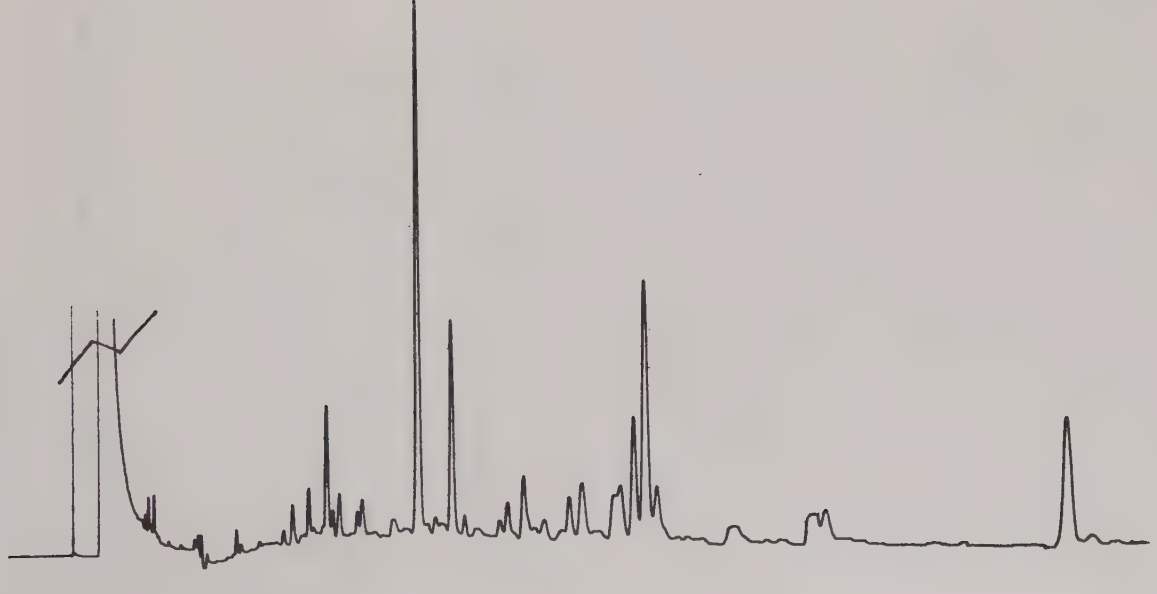
- tout d'abord nous n'avons pas pu séparer les composés 26a et 26b et avons été obligés d'effectuer la cyclophotoaddition sur un mélange des deux épimères.

Figure 4 : CHROMATOGRAMMES ANALYTIQUES

Colonne capillaire OV-61
40 m x 0,3 mm
film 0,15 µm
Analyse isotherme 140°C
Injecteur 200°C
Détecteur ionisation de flamme 200°C
(Injection avec diviseur d'entrée)



26a + 26b



Réarrangement photochimique de 26

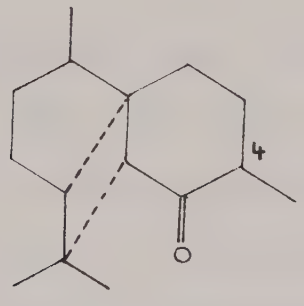
SPECTRE R.M.N.^{1}H 400 MHz de 23

Solvant : $CDCl_3$

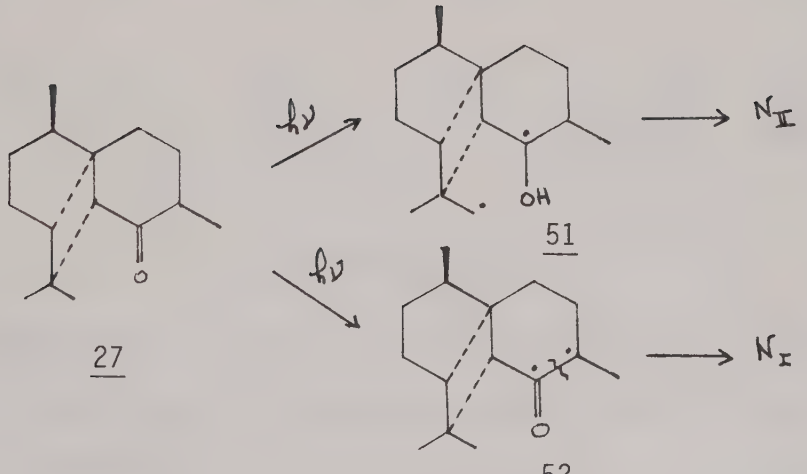
6 cm = 1 ppm

Figure 5

- la géométrie de l'état de transition lors de l'excitation $n \rightarrow \pi^{::}$ étant imprévisible, il est possible que la présence du méthyle en α du carbonyle gêne le recouvrement orbitalaire indispensable à la fragmentation de type NORRISH II
- l'effet inductif du méthyle 15 sur le carbone 4 peut favoriser la formation du biradical 52 et conduire à des fragmentations de type NORRISH I :



27



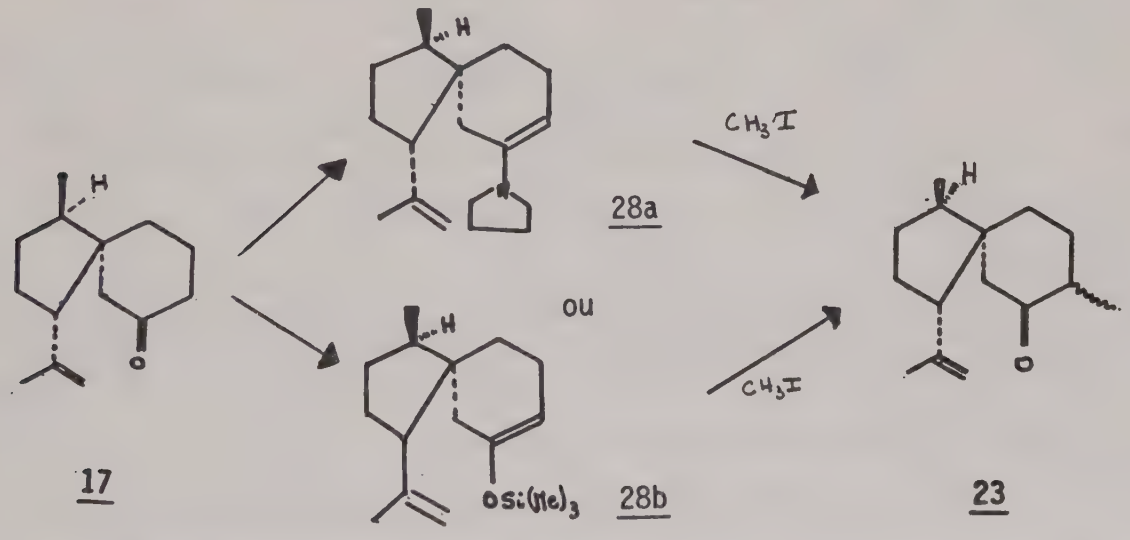
27 51 52

C H A P I T R E I I

SYNTHESE DE LA NOR-4-BISABOLENONE PAR L'INTERMEDIAIRE DE L'ORGANOMAGNESIEN 55c

1 - I N T R O D U C T I O N

Devant les difficultés rencontrées lors du réarrangement photochimique de la bisabolénone 26, nous avons tenté de préparer de nouveau la nor-4-bisabolénone 20 précurseur de la nor-acorénone 17 . Nous projetions en effet d'effectuer le passage de 17 à 23 par action de l'iodure de méthyle sur les intermédiaires 28a ou 28b préparés à partir de 17 :



La formation de la double liaison en α du centre spiro dans les composés intermédiaire provoquant une grande tension de cycle, il était loisible d'espérer qu'elle se placerait en C-4 - C-5 pour conduire majoritairement à l'acorénone 20 . Cependant, considérant les difficultés rencontrées lors de l'étape de décétalisation et de désulfonation du composé 42, nous nous sommes efforcés de mettre au

point un nouveau procédé de synthèse de la nor-4-bisabolénone 20 .

Notre but était d'étudier une possibilité de synthèse de la nor-4-bisabolénone 20 par l'intermédiaire de l'organomagnésien 55c, selon le schéma suivant :

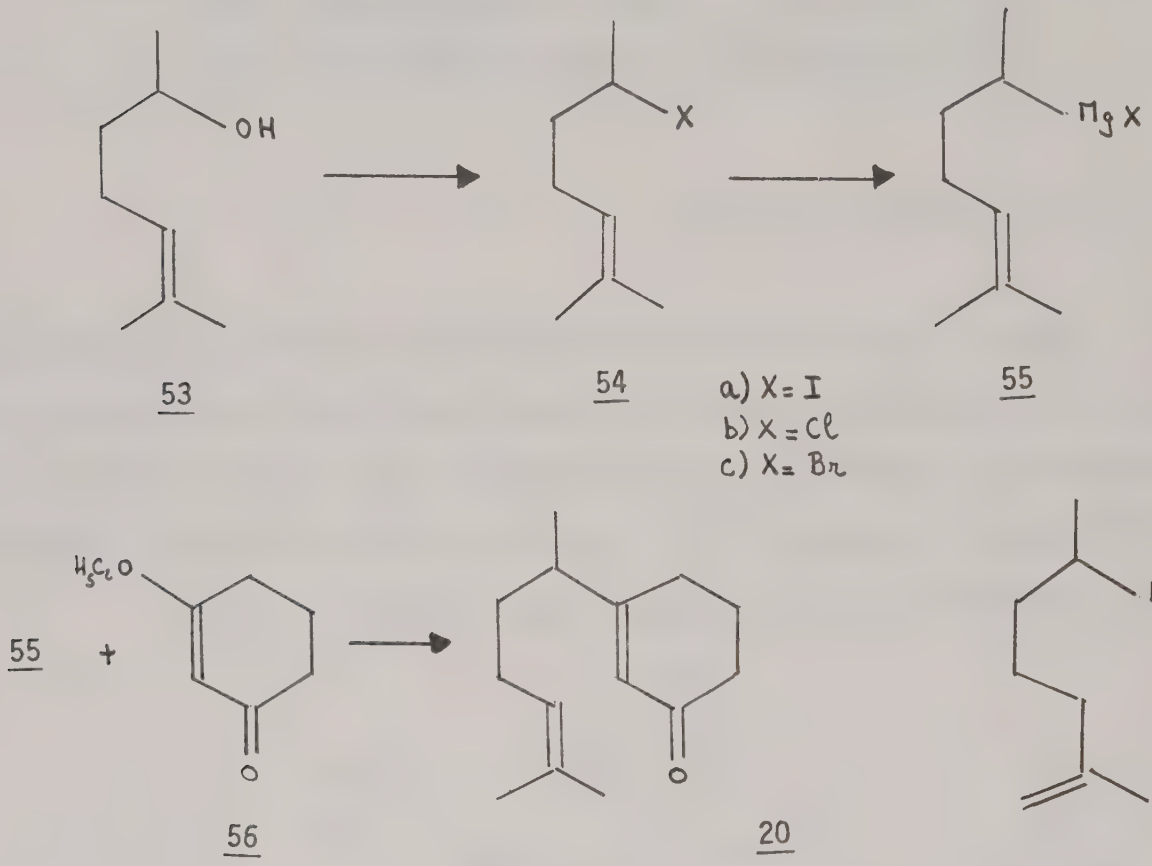
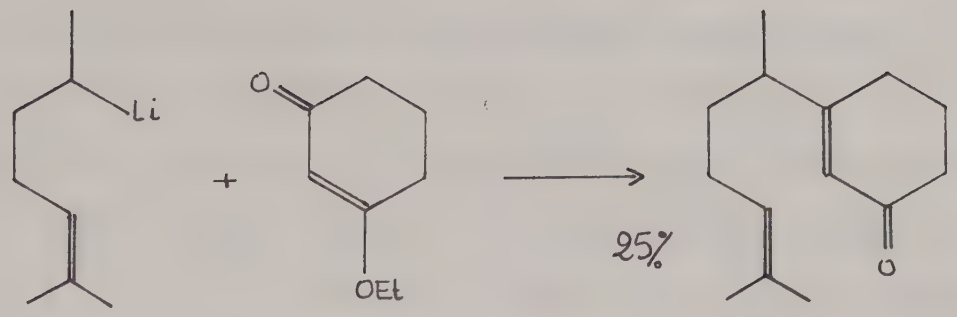


Schéma V

La préparation de l'halogénure 54c, à partir du méthyle-6-heptène-5, ol-2 53, en présence de PBr_3 ne conduit pas au bromure 54c pur mais à un mélange d'isomères inséparables 54c et 54'c [40,46] .

De plus, à partir de l'iodure 54a ou du chlorure 54b, la formation des organomagnésiens 55a et 55b a été trouvée très faible . De ce fait, l'action du mélange brut d'organomagnésiens (55a ou 55b) sur la cétone 56 n'a jamais conduit à la formation du composé attendu 20 [40] .

L'action du lithien 57 sur la cétone 56 déjà étudiée dans notre laboratoire [21] conduit, après hydrolyse, au composé 20 avec un faible rendement (25 %) .



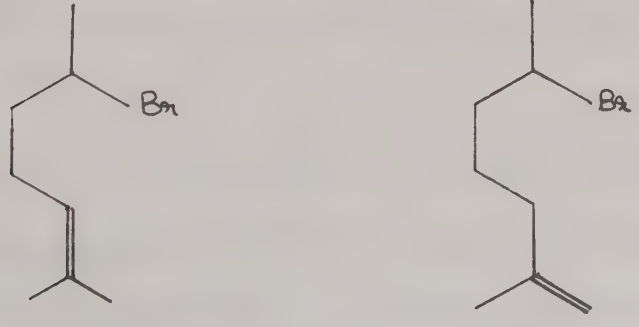
57 56 20

Nous avons donc tenté de préparer 20 par action de l'organomagnésien 55c sur la cétone 56 et pour ce faire, nous avons mis au point une nouvelle méthode de préparation du dérivé 54c qui a pu être appliquée avec succès à d'autres modèles insaturés .

2 - PREPARATION DU BROMO-2-METHYLE-6-HEPTENE 55c PAR UNE METHODE DE TRANSFERT DE PHASE

2 - 1 . Inconvénients présentés par les méthodes classiques

Les méthodes classiques de bromation avec PBr_3, NBS/Pϕ3, etc... [47-50] sont très mal adaptées aux alcools insaturés . Il est très difficile en effet de protéger la double liaison contre l'attaque du brome ; on obtient généralement un mélange inséparable de produits d'isomérisation de l'oléfine comme 54c et 54'c :



54c 54'c

Quand la réaction met en jeu la présence du cation Br^+, l'addition du brome sur la double liaison rend le rendement en 54c très médiocre . En outre, la manipulation de dérivés phosphorés est dangereuse et délicate .

Nous avons donc utilisé pour obtenir le composé 54c les méthodes récentes de catalyse par transfert de phase .

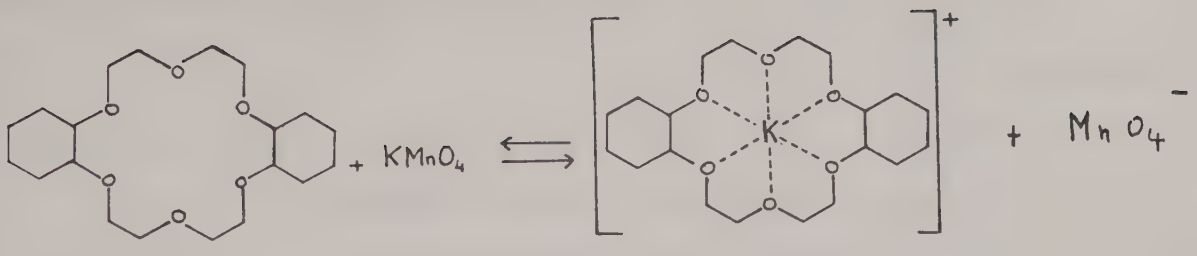
2 - 2 . Catalyse par transfert de phase

Lorsqu'une réaction chimique met en jeu une espèce anionique, le problème de la réactivité de ce nucléophile se pose en termes de solvants . Dans un solvan apolaire, si le nucléophile Nu^- et le cation M^+ qui lui est associé, sont lipophobes (cas d'un sel inorganique), la paire d'ions M^+Nu^- ne se dissocie pas et la solubilisation n'a pas lieu .

- Dans un solvant protique et polaire, la dissociation a bien lieu mais l'anion formé est immédiatement solvaté par liaisons hydrogène et sa réactivité reste faible . D'autre part, le substrat organique sur lequel l'attaque nucléophile est souhaitée est généralement peu soluble dans ce type de solvants .

- L'utilisation de solvants dipolaires aprotiques comme le diméthylsulfoxide, le diméthylformamide ou l'hexaméthylphosphotriamide, permet la dissolution à la fois du sel et du substrat . Par solvatation du cation associé au nucléophile, ce dernier est moins encombré et donc plus réactif . Cependant cette activation anionique est rendue vaine par la présence de traces d'eau et la manipulation de ce type de solvants est délicate et désagréable .

- L'utilisation d'éthers couronnes ou de cryptands dans un solvant apolaire permet de générer des anions "nus" qui sont très réactifs . Le contre-ion du nucléophile est complexé par le cryptand et la paire d'ions ainsi formée est soluble dans un solvant apolaire ; la solubilisation du permanganate de potassiur dans le benzène en présence de dicyclohexyl-18-crown-6-éther en est une preuve .



Cette méthode largement utilisée par les chimistes organiciens présente néanmoins l'inconvénient d'être coûteuse et relativement dangereuse .

◆ Le procédé de catalyse par transfert de phase que nous avons adapté aux nécessités de notre synthèse met en jeu les propriétés de solubilisation des sels d'ammonium quaternaires .

A partir de 1965, des auteurs comme M. MAKOSZA, A. BRANDSTRÖM et C. M. STARKS [51-53] s'intéressèrent de manière indépendante aux sels d'ammonium ou de phosphonium quaternaires pour effectuer des réactions (oxydation, substitutions nucléophiles, etc...) en phase hétérogène [54-58] .

Ces sels formés d'un gros cation lipophile et d'un anion halogénure ou bisulfate présentent une double solubilité en phases aqueuse et organique . Ils sont donc capables d'extraire le nucléophile sous forme de paire d'ions dans la phase organique ("ion pair extraction" selon A. BRANDSTRÖM) .

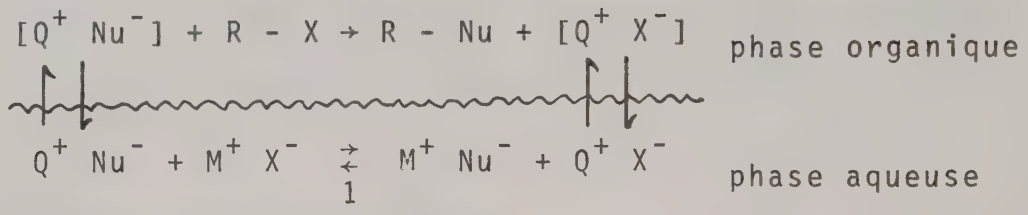
Un anion halogénure s'échange facilement en phase aqueuse avec tout autre nucléophile . On a l'équilibre suivant :

$$Q^+ X^- (aq) + M^+ Nu^- (aq) \underset{2}{\overset{1}{\rightleftharpoons}} Q^+ Nu^- (aq) + M^+ X^- (aq)$$

Si la concentration en M^+Nu^- est très forte, l'équilibre sera déplacé dans le sens 1 . L'espèce Q^+Nu^- passe alors en phase organique sous forme de paire d'ions . La réaction de substitution par exemple, sur le substrat organique,

s'effectue alors très rapidement .

Le diagramme total d'une catalyse par transfert de phase est représenté ci-dessous (55) :

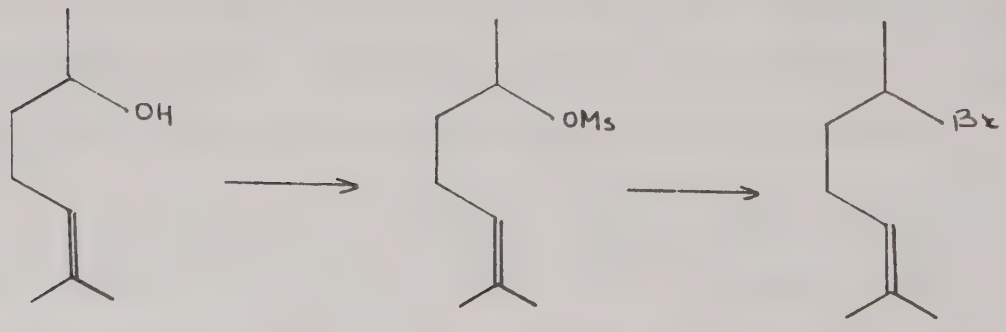


Notons qu'il n'est pas nécessaire que la paire d'ions $[Q^+X^-]$ soit formée du même ion négatif que le sel Q^+X^- présent dans la phase aqueuse .

On peut par conséquent utiliser comme groupe partant du substrat tout nucléofuge,pourvu qu'il ne soit pas trop gros et présente un caractère lipophile qui gênerait le recyclage du catalyseur . Dans notre cas, le groupement méthane-sulfonate a par conséquent été préféré au para-toluène-méthanesulfonate .

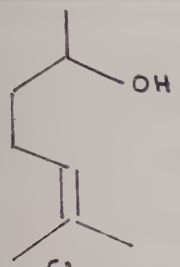
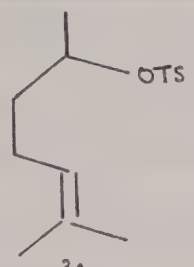
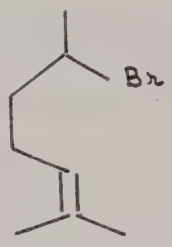
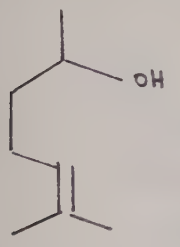
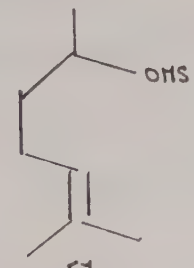
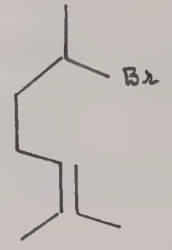
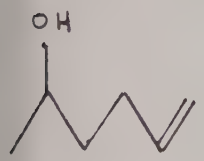
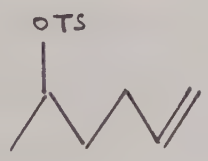
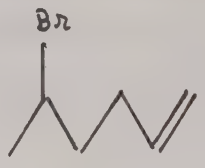
3 - APPLICATION A NOTRE MODELE

Pour obtenir le bromure 54c à partir de l'alcool 53 nous avons tout d'abord préparé le mésylate correspondant 57 :



53 57 54c

Tableau II

lcool de départ	intermédiaire	catalyseur °C	sel	t° de réact.	produit obtenu	Rend.t
 53	 3ℓ	$NBu_4^+ Br^-$ 70°C	NaBr	3 h.	 54c	70 %
 53	 57	$NBu_4^+ Br^-$ 60°C	NaBr	2 h.	 54c	100 %
		Aliquat 336 60°C	NaBr	1 h 30		100 %
 58	 59	$NBu_4^+ Br^-$ 25°C	NaBr	2 h.	 60	100 %
61	6ℓ	Aliquat 336 50°C	NaBr	2 h.	63	100 %

57 a été obtenu à partir de 53 par une procédure classique avec un rendement quantitatif .

La substitution nucléophile du méthanesulfonate par le brome a été effectuée par catalyse par transfert de phase en présence de NaBr avec le bromure de tertiobutylammonium ou le chlorure de méthyl-caprylammonium (Aliquat 336) comme catalyseur . La réaction est terminée au bout de 2 heures avec un rendement quantitatif et aucune épimérisation ou attaque de la double liaison ou d'élimination du brome n'a pu être observée par R.M.N.^{1}H .

L'absence de réactivité de la double liaison s'explique aisément par le fait que seul Br^- est présent lors de l'attaque nucléophile en phase organique . La réaction étant effectuée à 60°C, la substitution nucléophile est favorisée par rapport à l'élimination . La réaction est plus rapide avec l'aliquat 336 comme catalyseur .

Contrairement à ce qui avait été décrit par STARKS dans le cas de la substitution du brome par le cyanure pour le bromure de n-octyl [55], aucun phénomène d'empoisonnement de la phase aqueuse par le groupe partant n'a été noté .

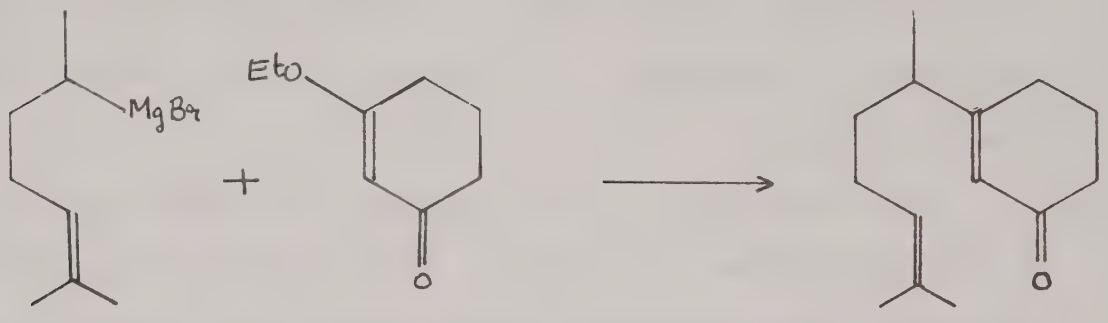
Nous avons appliqué cette méthode propre et rapide pour obtenir des bromures de composés insaturés à partir de l'alcool correspondant avec succès, à d'autres modèles possédant une double ou une triple liaison . Les résultats sont résumés dans le Tableau II .

Une méthode de préparation de bromures à partir d'alcools allyliques avait déjà été proposée par COREY [59,60] :

64 65

L'alcool 64 traité successivement par le n-butyllithium, le chlorure de méthane sulfonyle et le bromure de lithium dans l'éther à - 78°C, fournit le bromure 65 avec des rendements équivalents aux nôtres . Le procédé que nous décrivons ici a cependant l'avantage d'être beaucoup plus simple de manipulations, rapide, et ne présente aucune difficulté d'extraction . Cette réaction est en outre intéressante car elle s'effectue en milieu neutre et n'a aucun inconvénient pour des produits fragiles .

4 - ADDITION 1-2 DU DERIVE ORGANOMAGNESIEN 55c SUR LA CETONE ETHYLENIQUE 56



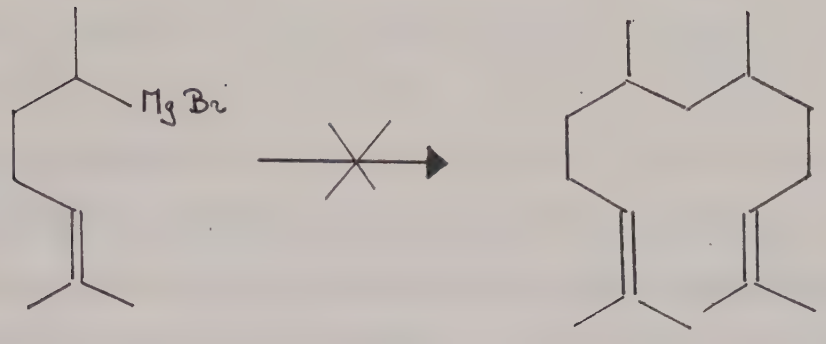
55c 56 20

La préparation du dérivé organomagnésien 55c à partir du bromure 54c a nécessité une mise au point délicate . Plusieurs conditions de solvant et de température ont été testées .

Quand la réaction a lieu dans l'éther éthylique à reflux, on observe immédiatement la formation d'un précipité blanc et la consommation du magnésium est stoppée : l'organomagnésien 55c cristallise dès sa formation au voisinage du métal ; les sites actifs de ces derniers sont inhibés et la réaction ne peut se poursuivre .

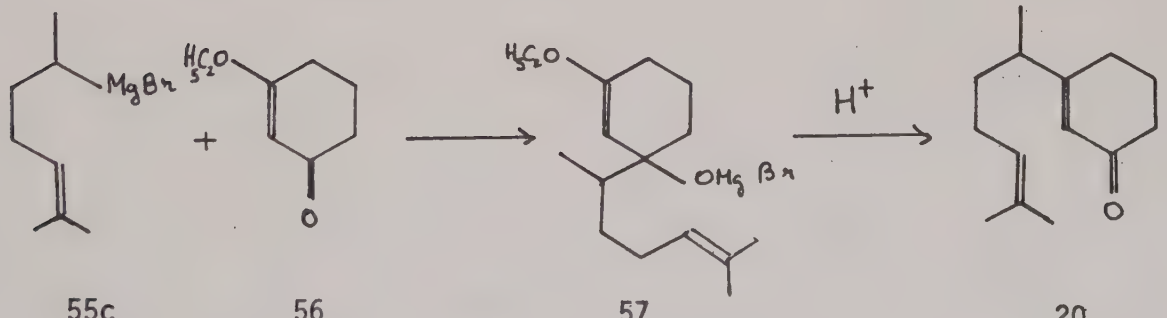
Dans le T.H.F. comme solvant, 55c ne solubilise qu'aux environs de 60°C . La consommation du magnésium a alors bien lieu et la disparition du produit 54c

suivie en chromatographie sur couche mince est totale au bout de deux heures . Aucune réaction de couplage (55c → 66) n'a été observée :



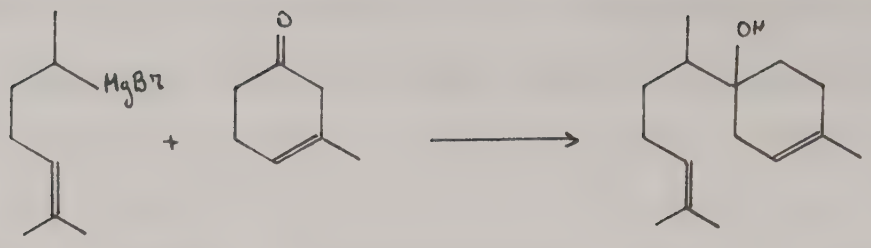
55c 66

Malheureusement, l'addition 1-2 du composé 55c sur la cétone éthylénique 56 effectuée à température ambiante et suivie d'une hydrolyse en milieu acide, conduit à la nor-4-bisabolénone 20, avec un rendement médiocre (10 %) :



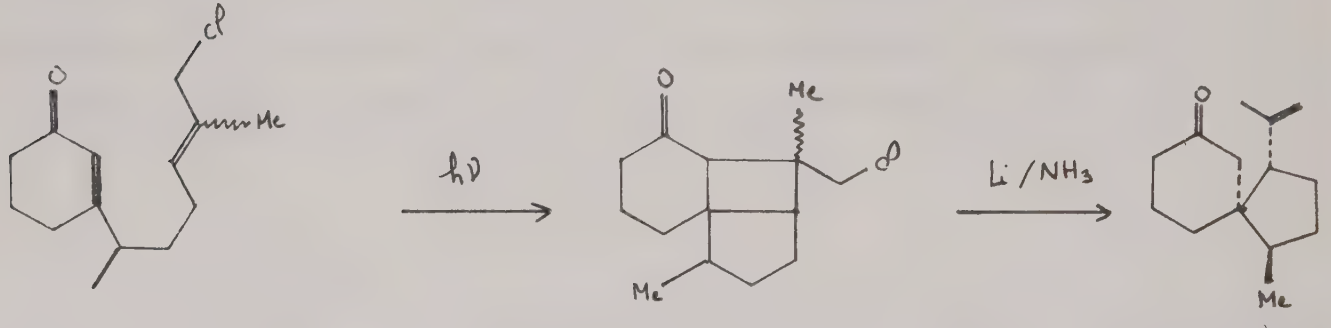
55c 56 57 20

Il est à noter que la condensation de l'organomagnésien 55c sur la cétone 68 décrite par SHARMA, SNIGH et BARI [61] conduisant au (±)bisabolol 69 était proposée sans partie expérimentale ni données spectroscopiques .

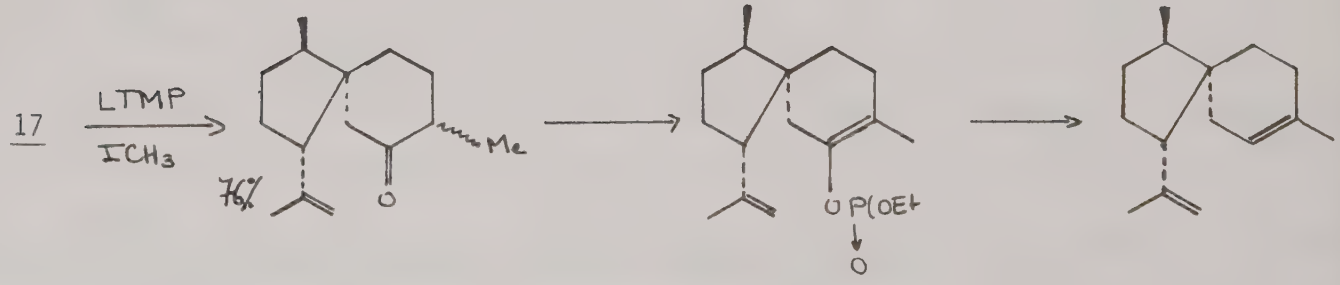


55c 68 69

— Nous disposions alors de 500 mg de nor-bisabolénone 20 sur laquelle nous nous apprêtions à effectuer le réarrangement photochimique décrit dans le schéma IV quand nous avons pris connaissance des travaux de W. OPPOLZER (16) qui décrivait l'introduction du méthyle en α du carbonyle sur la nor-acorénone 17 et présentait une synthèse totale de l'α-acoradiène 9 selon le schéma suivant :



18 19 17



23 70 9

Schéma VI

Nous avons alors jugé vain de poursuivre notre travail dans cette direction .

5 - C O N C L U S I O N

Si nous n'avons pas réussi à mener à bien la synthèse de l'α-acoradiène que nous avions envisagée, nous avons, au cours de ce travail, obtenu des résultats intéressants :

- contribution à l'étude des réarrangements photochimiques de cétones insaturées
- amélioration du rendement de procédés classiques comme la réduction de BIRCH
- mise au point d'une méthode élégante et efficace de préparation d'halogénures insaturés .

L'expérience du travail de chimiste de synthèse que nous avons acquise au cours de cette étude a été mise à profit pour synthétiser des produits naturels dont nous voulions faire une étude de dynamique moléculaire .

La synthèse de ces diterpènes tricycliques fait l'objet du chapitre suivant .

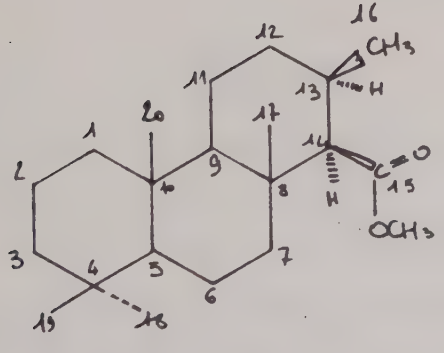
C H A P I T R E I I I

SYNTHESES EN SERIE PODOCARPANE

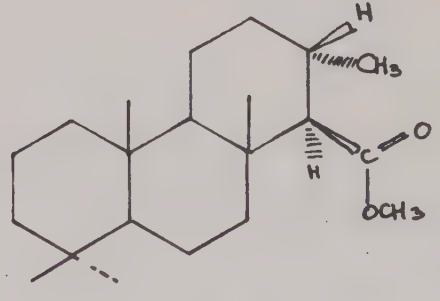
1 - I N T R O D U C T I O N

Nous décrirons, dans ce chapitre, la synthèse de quatre composés diterpéniques de la série podocarpane :

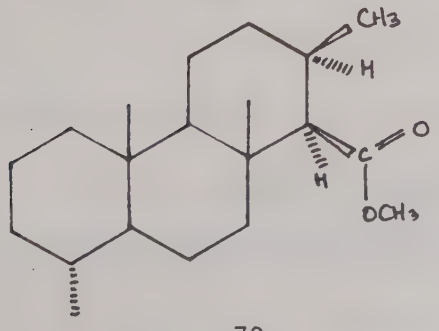
- diméthyl-8β-13β-podocarpane-carboxylate-14β de méthyle 71
- diméthyl-8β-13α-podocarpane-carboxylate-14β de méthyle 72
- nor-19-diméthyl 8β-13β-podocarpane-carboxylate-14β de méthyle 73
- nor-19-diméthyl 8β-13α-podocarpane-carboxylate-14β de méthyle 74



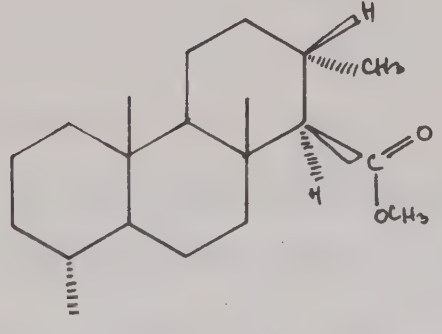
71



72



73



74

2 - SYNTHESE DE 71 ET 72

Les composés 71 et 72 ont été obtenus par un schéma de synthèse déjà mis au point dans notre laboratoire [62,63] (schéma VII) :

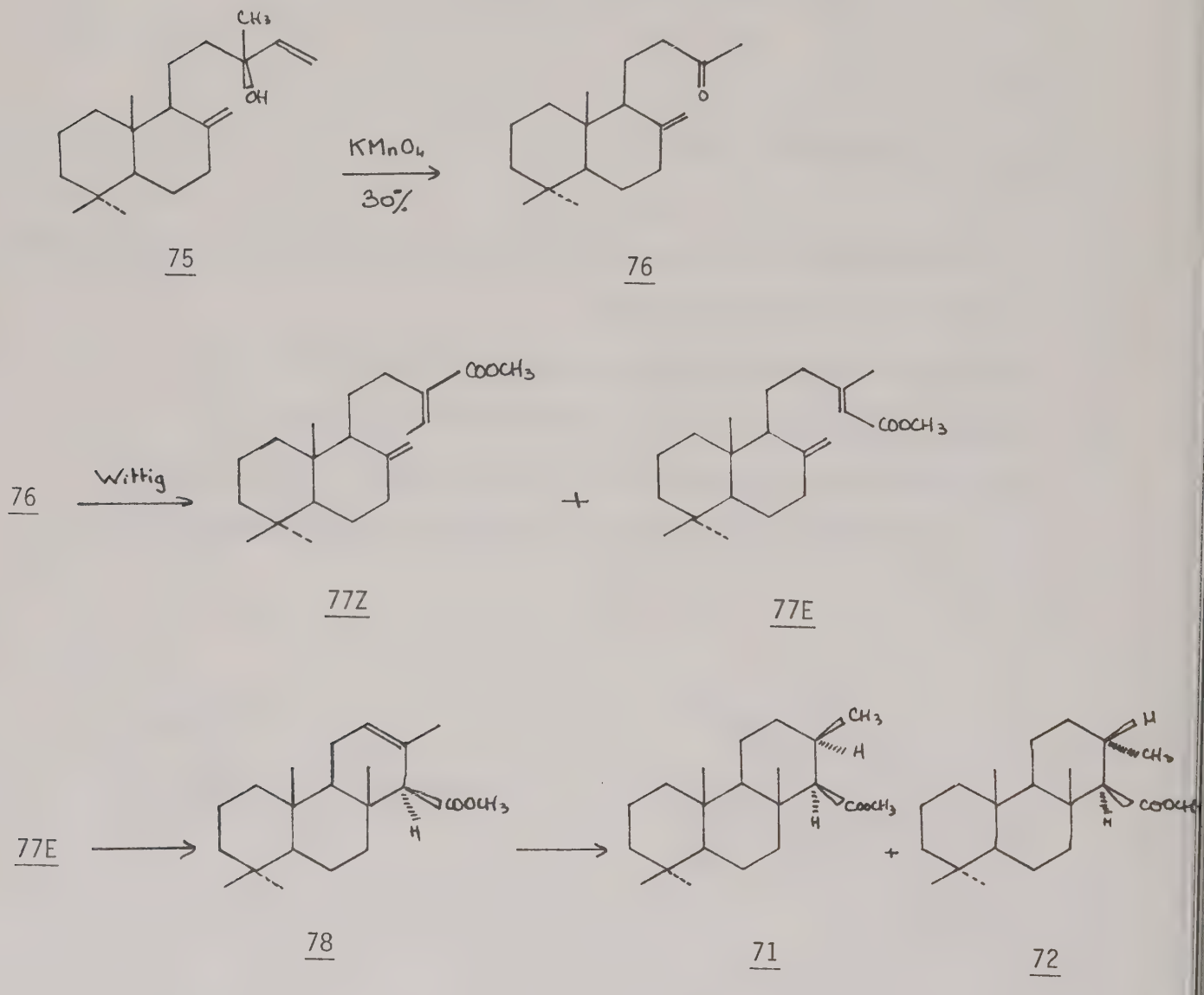
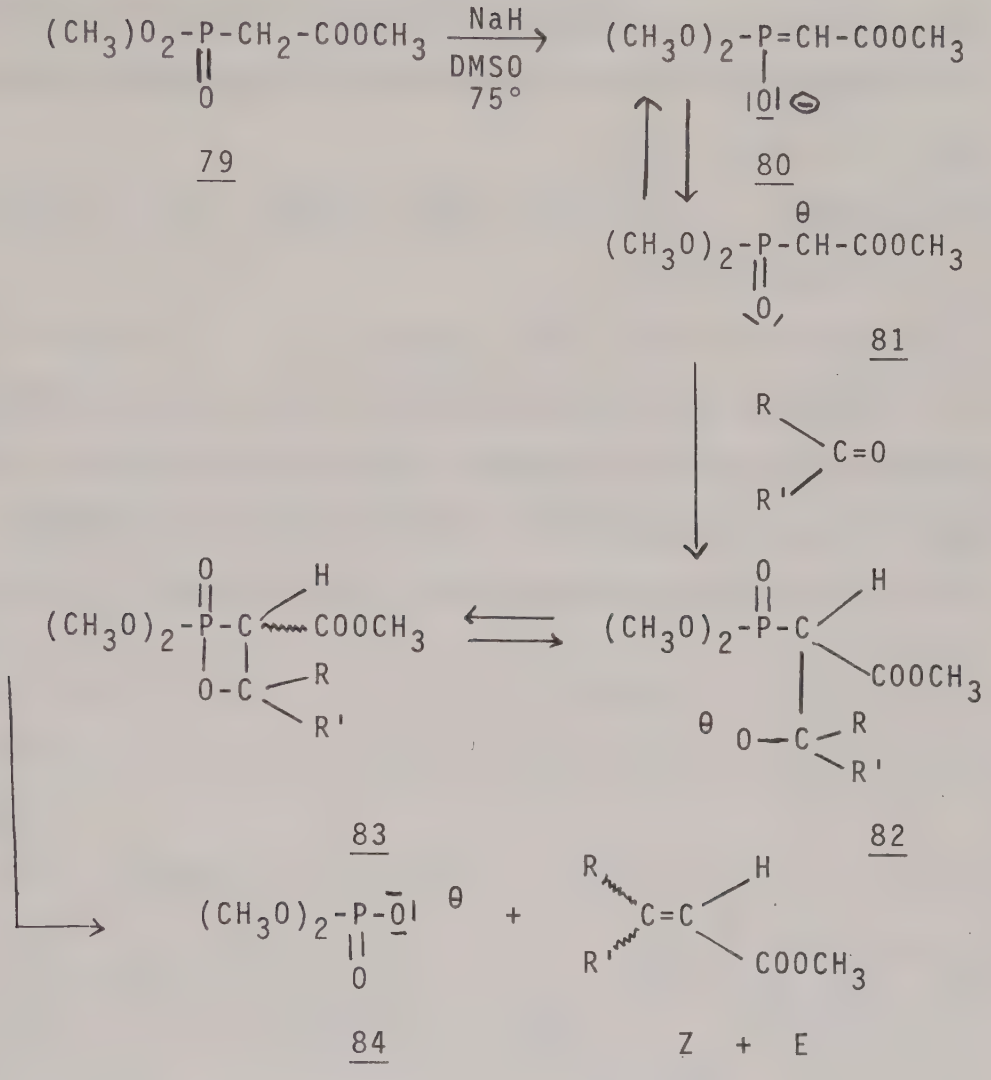


Schéma VII

Le manool 75 est oxydé par le permanganate de potassium dans l'acétone pour fournir la monocétone 76 avec 30 % de rendement .

L'étape suivante est une réaction de WITTIG effectuée selon la méthode de

COREY [64], conduisant aux deux oléfines 77Z et 77E ; nous en rappelons ci-dessous le mécanisme :



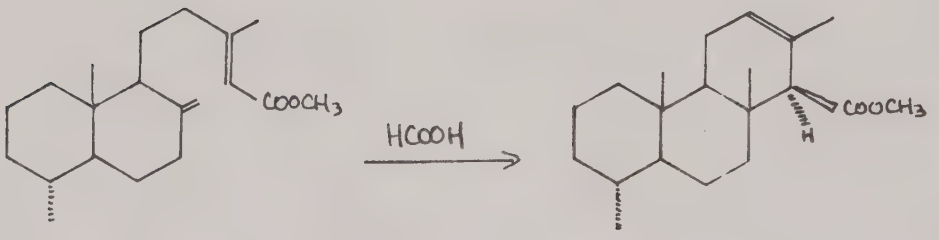
Le méthyl-sulfinyl-carbanium 80 est formé par action de l'hydrure de sodium sur le diméthyl-sulfoxyde à 75°C . La solution est ensuite traitée par le diméthylphosphonoacétate d'éthyle 79 pour former instantanément l'anion 80 . La réaction avec la cétone 76 conduit à un mélange de deux oléfines isomères Z et E .

Les labdadiène-carboxylates 77Z et 77E sont ainsi obtenus au bout de trois jours avec un rendement de 80 % . La séparation des deux isomères Z et E par chromatographie rapide sur colonne de gel de silice fournit 25 % du composé

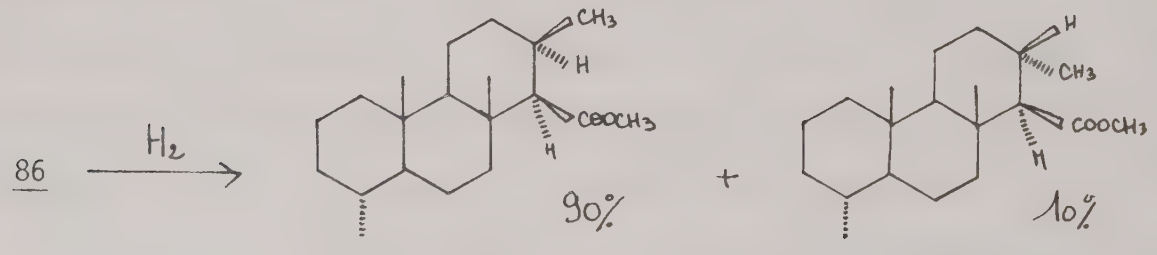
77Z et 75 % du composé 77E . La cyclisation de ce dernier dans l'acide formique conduit quantitativement au podocarpène-carboxylate de méthyle 78 dont l'hydrogénation catalytique fournit un mélange des isomères 71 et 72 dans le rapport 7/3 ; leur séparation est effectuée par chromatographie préparative sur couche mince .

3 - SYNTHESE DE 73 ET 74

Nous avons préparé les podocarpane-carboxylates de méthyle 73 et 74 à partir du nor-19-E-13-labdadiène-carboxylate-14 85 qui est un produit naturel isolé d'*Agathis lanceolata* (65) . Sa cyclisation dans l'acide formique, suivie d'une hydrogénation catalytique fournit les composés 73 et 74 dans le rapport 9/1 :



85 86



73 74

L'hydrogénation catalytique des podocarpène-carboxylates de méthyle 78 et 86 conduit préférentiellement aux composés 71 et 73 possédant un méthyle en position 13β . Ce résultat est dû à l'encombrement de la face β du cycle C, l'approche du catalyseur se faisant plus facilement par la face α

4 - INTERET DE CES COMPOSES POUR UNE ETUDE DE DYNAMIQUE MOLECULAIRE

Les composés 1 à 4 présentent tous le même squelette formé de trois cycles cyclohexaniques A, B et C . Leur structure varie uniquement par le nombre de méthyles en position 1-3 axiale . Nous avions donc à notre disposition une série de produits particulièrement bien adaptés à une étude des interactions 1-3 diaxiales de groupes méthyles sur une structure rigide .

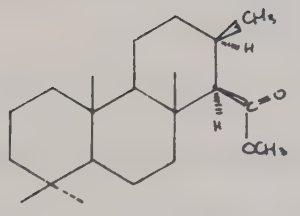
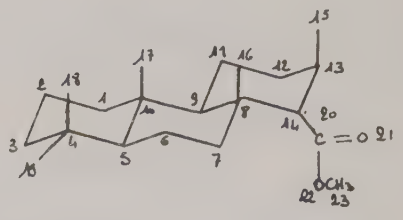
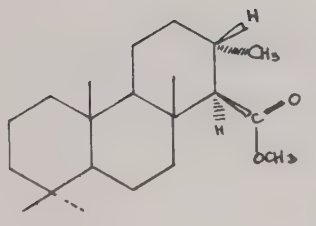
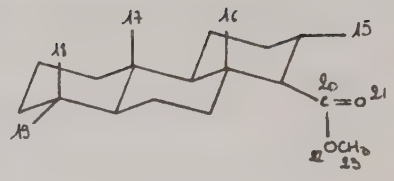
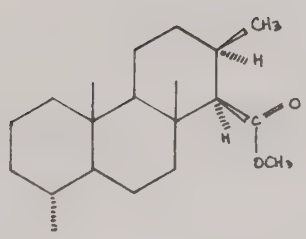
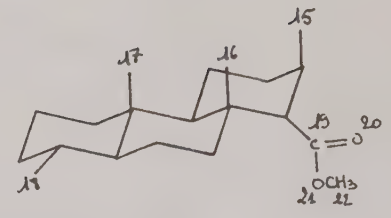
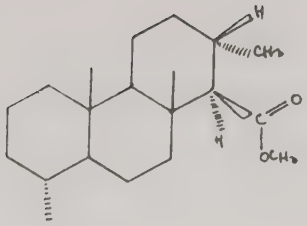
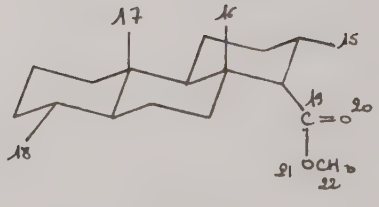
Nous avons été amenés, par raison de commodité, à utiliser de nouvelles numérotations et appellations pour les modèles étudiés (voir Tableau III) .

Ainsi :

Q A B C	présente	4	interactions	sur les	cycles	A, B et C
T A B	"	3	"	"	"	A et B
T B C	"	3	"	"	"	B et C
D B	"	2	"	"	le cycle	B .

L'étude de dynamique moléculaire relative à ces produits fait l'objet de la deuxième partie de notre travail .

T a b l e a u I I I

composé	nomenclature officielle	nom adopté pour l'étude de dynamique moléculaire	numérotation adoptée pour l'étude de dynamique moléculaire
	diméthyl-8β-13β-podocarpane-carboxylate-14β de méthyle	Q A B C	
	diméthyl-8β-13α-podocarpane-carboxylate-14β de méthyle	T A B	
	nor-19-diméthyl 8β-13β-podocarpane-carboxylate-14β de méthyle	T B C	
	nor-19-diméthyl 8β-13α-podocarpane-carboxylate-14β de méthyle	D B	

P A R T I E E X P E R I M E N T A L E

Les points de fusion ont été mesurés sur un bloc KOFLER à microplatine et ne sont pas corrigés .

Les spectres I.R. ont été enregistrés sur des appareils PERKIN-ELMER 257 ou 357 .

Les spectres R.M.N. ^{1}H à 60 MHz ont été enregistrés sur un appareil VARIAN NV.14 ou JEOL PMX.60 ; les spectres à 400 MHz sur le prototype à 400 MHz du Dr S. K. KAN (Institut d'Electronique, Université Paris-Sud, Centre d'ORSAY) .

Les abréviations suivantes ont été utilisées :

s = singulet

d = doublet

t = triplet

q = quadruplet

sex = sextuplet

m = multiplet .

— Ether d'énol silylé 35

11,2 g de 2-méthylcyclohexanone 21 dans 10 ml de THF sont ajoutés à une solution de L.D.A. (préparée à partir de 66 ml de butyllithium et 16,8 ml de diisopropylamine dans 240 ml de THF) à - 78°C . La solution est agitée pendant une heure . 21,5 ml de chlorure de triméthylsilyl sont alors ajoutés goutte à goutte et le mélange est porté à température ordinaire pendant une heure . Le solvant est tiré sous vide et la phase organique filtrée sur célite avec du pentane sec . 17,15 g d'éther d'énol silylé 35 sont ainsi obtenus .

R.M.N.^{1}H 60 MHz ($CDCl_3$) δ ppm : 0,33 (s, 9H, $Si(Me)_3$) ; 1,20 (d, 3H, J = 7 Hz, Me) ; 4,80 (t, J = 3 Hz, H oléfinique) .

— Oxydation de 35 par D.D.Q. : méthyle-6-cyclohexène 2-one 34

1,12 g de collidine distillée sur NaOH dissout dans 5 ml de benzène anhydre est versé goutte à goutte dans une suspension de 2 g de D.D.Q. dans 25 ml de benzène anhydre à température ordinaire . Après 1/2 heure d'agitation, 1 g de l'éther d'énol 35 dans 5 ml de benzène est ajouté . La solution est agitée pendant une nuit puis traitée successivement par des solutions de soude 1N, d'acide chlorhydrique 10 % et une solution saturée de bicarbonate de sodium. La phase organique est extraite à l'éther et les 600 mg de résidu obtenus sont séparés par chromatographie rapide sur colonne de gel de silice avec un mélange pentane/EtOAc : 93/7 comme éluant pour donner 300 mg de cétone conjuguée .

I.R. (film) ν (cm^{-1}) : 1680 .

R.M.N.^{1}H 60 MHz ($CDCl_3$) δ ppm : 1,06 (d, 3H, J = 7 Hz, CH_3) ; 5,80 (d, 1H, J = 10 Hz) ; 6,87 (m, 1H) .

— Réduction de BIRCH de l'orthométhyl anisole 37

On condense 200 cm^3 de NH_3 dans la carboglace à - 178°C . On y dissout

2,8 g (0,4 mole) de lithium métal . A l'aide d'une ampoule à brome, on ajoute goutte à goutte pendant 5 minutes, 12,20 g d'orthométhylanisole (0,1 mole) dans 40 cm^3 de tertiobutanol . Après disparition de la couleur bleue (4 heures environ), on rajoute du chlorure d'ammonium . On laisse évaporer l'ammoniac, puis on hydrolyse le milieu réactionnel . Le produit brut est extrait à l'éther puis dissout dans 20 cm^3 de THF et chauffé à reflux dans 100 cm^3 d'une solution d'acide chlorhydrique 5 % . On récupère 11 g d'un mélange contenant 90 % de méthyl-6 cyclohexène 2-one-1 et 10 % de méthyl-6 cyclohexanone-1 . Le produit est séparé directement sous forme de dérivé sulfuré . Une fraction de la γ-oxo-sulfone obtenue est à nouveau placée en milieu H^+ pour donner quantitativement la cétone éthylénique 34 pure .

I.R. (film) ν (cm^{-1}) : 1680 .

R.M.N. ^1H 60 MHz ($CDCl_3$) δ ppm : 1,06 (d, 3H, J = 7 Hz, Me→6) ; 5,80 (d, 1H, J = 10 Hz) ; 6,90 (m, 1H) .

— γ-oxo-sulfone 40

11 g du mélange de méthyl-6 cyclohexène 2-one-1 (90 %) et méthyl-6 cyclohexanone et 28 g du p-toluène sulfinate de sodium sont agités en présence de 8 g d'acide acétique à 45°C dans 100 cm^3 d'éthanol absolu pendant 24 heures . Le mélange est ensuite versé dans de l'eau glacée et extrait à l'éther . Après évaporation du solvant et recristallisation dans un mélange éther/CH_3COOEt : 1/1, 16 g de 40 sont obtenus .

Cristaux blancs ; F = 142°-146°C .

I.R. (film) ν (cm^{-1}) : 1715 ($\nu_{C=O}$) ; 1325 (ν_{as} SO_2) ; 1150 (ν_s SO_2) .

— Cétalisation 40 → 41

Une solution de 16 g de 40, 5 g d'éthylène glycol et 250 mg d'acide

paratoluène sulfonique dans 250 cm^3 de benzène est mise à reflux pendant 5 h . L'eau formée est séparée au moyen d'un appareil Dean-Stark . L'avancement de la réaction est suivi par C.C.M. Après disparition du produit de départ, la solution refroidie, est lavée au bicarbonate de sodium puis à l'eau . Le produit est extrait à l'éther, puis recristallisé dans un mélange pentane/acétate d'éthyle . On obtient 15 g de 41 .

— Condensation du tosylate 32 sur 41 → 42

6 g de l'éthylène-cétal 41 et 20 mg de triphényl méthane sont dissous dans 80 cm^3 de THF à température ordinaire . 16 cm^3 de n-butyllithium (1,5 M dans l'hexane) sont ajoutés, sous atmosphère d'argon, jusqu'au virage net au rouge de l'indicateur coloré . Après 5 minutes, 6 g de tosylate sont ajoutés lentement . Le mélange est alors porté à ébullition pendant 6 heures environ . L'extraction a lieu à l'éther . On obtient 10 g de résidu qui contient du tosylate, de l'éthylène-cétal et le mélange des deux isomères théo et érytho provenant de la substitution . Ces derniers sont séparés par chromatographie rapide sur colonne de gel de silice avec comme éluant le mélange hexane/acétate d'éthyle : 85/15 . Ils présentent des spectres similaires .

R.M.N. ^1H 60 MHz ($CDCl_3$) δ ppm : 0,63 (d, 3H, J = 7 Hz, Me-6) ; 1,09 (d, 3H, J = 7 Hz, Me') ; 1,60, 1,62 (2s, 6H, 2 Me sur double liaison) ; 2,33 (s, 3H, Me aromatique) ; 3,73 (s, 4H, éthylène-cétal) ; 4,93 (m, 1H, H oléfinique) ; 7,03, 7,46 (pseudo système AB, 4H, H aromatique) .

— Bisabolénone 26

3 g de 41 sont dissous dans 10 ml d'acétone mouillée . Le mélange est porté à reflux pendant une nuit . 10 ml de soude 1N sont alors ajoutés . L'avancement de la réaction, suivie par C.C.M., se stabilise au bout d'une heure

L'extraction a lieu à l'éther . On obtient un résidu contenant la cétone éthylénique et le produit de départ . Le mélange est séparé par chromatographie rapide sur colonne avec comme éluant le mélange pentane/EtOAc : 95/5 . On obtient 500 mg de la cétone éthylénique (30 % de rendement) .

I.R. (film) ν (cm^{-1}) : 1680 ($\nu_{C=O}$) .

R.M.N.^1H : voir partie théorique .

— Irradiation photochimique de 26

Voir partie théorique .

— Mésylate 57 à partir de l'alcool éthylénique 53

3,7 g de l'alcool 53 sont dissous dans 15 cm^3 de pyridine à 0°C . 7 g de chlorure de mésyle sont ajoutés goutte à goutte . Le mélange est agité pendant une nuit, puis refroidi dans la glace et hydrolysé . L'extraction a lieu à l'éther . 5,2 g de mésylate pur sont obtenus (C.C.M. : pentane/éther : 85/15, R_f = 0,3) .

I.R. (film) ν (cm^{-1}) : 1350 (ν_{as} SO_2) ; 1175 (ν_s SO_2) ; 915 .

R.M.N.^1H 60 MHz ($CDCl_3$) δ ppm : 1,36 (d, 3H, J = 6 Hz) ; 1,60, 1,66 (2s, 6H, $=C(CH_3)_2$) ; 2,86 (s, 3H, $-\overset{\overset{O}{\|}}{\underset{\underset{O}{|}}{S}}-CH_3$) ; 4,63 (sex, 1H, $\underset{\underset{H}{|}}{C}-OH$) ; 5,00 (t, 1H, H oléfinique) .

— Mésylate 62 à partir du butyne 1-ol 4 61

Le mode opératoire est le même que pour le produit précédent 53 .

I.R. (film) ν (cm^{-1}) : 3275 ; 1350 ; 1170 ; 960 .

R.M.N. ^1H 60 MHz ($CDCl_3$) δ ppm : 2,08 (t, 1H) ; 2,63 (m, 2H) ; 3,05 (s, 3H, CH_3) 4,28 (t, 2H) .

— Tosylate 59 à partir de l'hexène 1-ol-5 58

15 g de chlorure de tosyle sont dissous dans 20 ml de pyridine . Cette solution est ajoutée goutte à goutte à l'aide d'une ampoule à brome dans 10 ml de pyridine à 0°C contenant 5 g (5.10^{-2} mole) de l'alcool 58 . La réaction, suivie par chromatographie sur couche mince (mélange éluant : pentane/acétate d'éthyle : 95/5) est totale au bout de 6 heures . Le mélange est alors dilué dans 50 ml d'eau glacée et le tosylate est extrait à l'éther . La phase organique est ensuite lavée avec une solution d'acide chlorhydrique 5 %, puis à l'eau . On obtient 8 g de tosylate .

— Bromure 54c

(a) avec $NH_4^+ Br^-$

20 g du mésylate 57 et 10 g de bromure de tertiobutyl ammonium sont placés sous solvant organique dans 50 ml d'une solution aqueuse de bromure de sodium (32 g) . Le mélange hétérogène est porté à 70°C sous agitation violente . La disparition du produit de départ est suivie par C.C.M. Au bout de 2 heures environ, le produit est extrait à l'éther et la phase organique, une fois séchée, est distillée à pression ordinaire pour éliminer le solvant . 18 g de bromure 54c sont obtenus (analyse par C.P.V. du produit brut) . Le produit est alors purifié par distillation sous vide sur colonne Vigreux . (T.E. = 40°C sous 15 mm Hg) .

(b) En utilisant l'aliquat - 336 comme agent de transfert de phase (0,1 équivalent), le temps de réaction, dans les mêmes conditions de température, est un peu plus court (1 h 30) .

R.M.N.^{1}H 60 MHz ($CDCl_3$) δ ppm : 1,63 (m, 9H, CH_3) ; 3,93 (sex, 1H, $-\overset{Br}{\underset{H}{C}}-$) ; 4,93 (t, 1H, H oléfinique) .

— Substitution du brome sur le tosylate 59

5 g du tosylate 59 (2.10^{-2} mole) et 4 g de$((nBu)_4N^+)Br^-$ (2.10^{-2} mole) sont placés sous solvant organique dans 20 ml d'une solution aqueuse de bromure de sodium (8 g) . La réaction a lieu à température ordinaire avec agitation violente . La disparition du tosylate est suivie par chromatographie sur couche mince . Au bout de 2 heures, la réaction est totale . La produit est extrait à l'éther . On obtient quantitativement le bromure 60 .

R.M.N.^{1}H 60 MHz ($CDCl_3$) δ ppm : 1,66 (d, 3H, Me en α du Br) ; 4,00 (sex, 1H, H en α du Br) ; 4,77-5,00 (2H, 2 doublets élargis, $=CH_2$) ; 5,43 (m, 1H, H oléfinique) .

— Substitution du brome sur le mésylate 62

2,9 g du mésylate 62 sont placés dans un ballon contenant 15 ml d'une solution à 6,2 g (3 équiv.) de NaBr . On ajoute 1 ml d'aliquat 336 . Le tout est porté à 80° pendant 2 heures . Le mélange réactionnel est extrait par 3 fois 10 ml d'éther . La phase organique est séchée et évaporée à température ordinaire. Le produit brut obtenu est distillé (90°/760 mm Hg) . 1,82 g du bromure 63 sont isolés (70 %) .

I.R. (film) ν (cm^{-1}) : 3300 .

R.M.N.^{1}H 60 MHz ($CDCl_3$) δ ppm : 2,06 (t, 1H) ; 2,68 (m, 2H) ; 3,43 (t, 2H) .

— Addition 1-2 de 55c sur 56 : nor 4-bisabolénone 20

1 g de magnésium pour Grignard est placé avec 1 ml de THF distillé sur

sodium dans un tricol avec agitation à 60°C pendant 1/2 heure . 7 g de bromure sont alors ajoutés à la seringue par injections d'1 ml, suivies de 2 ml de THF . La solution mousse puis prend une coloration grise . Au bout d'une heure, à 60°C le magnésium est pratiquement entièrement consommé . Le mélange est alors refroidi à 0°C . Le magnésium précipite . 5 g de l'éther d'énol dissous dans 10 ml de THF sont alors ajoutés goutte à goutte . La solution devient vert pâle Après agitation de 24 h, le milieu réactionnel de couleur devenue brune est alors hydrolysé, puis on ajoute 25 ml d'acide chlorhydrique 1N et l'agitation est maintenue à 40°C pendant 2 h . La solution est alors refroidie puis neutralisée au bicarbonate de soude et la phase organique est extraite au chlorure de méthylène . 6 g de résidus sont obtenus . Le produit d'addition est séparé par chromatographie rapide sur colonne de gel de silice avec un mélange pentane/ éther : 85/15 comme éluant ; 200 mg de produit pur sont ainsi obtenus (5 %) .

— Réaction de WITTIG 76 → 77 Z + E

A 50 ml de DMSO, on ajoute 1,6 g d'hydrure de sodium en dispersion dans l'huile de vaseline . On chauffe à 70°C sous azote jusqu'à la fin du dégagement d'hydrogène (une heure environ) . La solution devient noire . On laisse le mélange revenir à température ambiante et on ajoute 8,4 g de $(CH_3O)_2$ $POCH_2$ CO_2 Me (triméthylphosphonoacétate) . La solution devient rouge . Après 15 minutes on y ajoute, par petites quantités, 2 g de la cétone 76 dans 40 ml de DMSO à l'aide de l'ampoule à brome . La réaction est totale après 4 jours . On obtient, après l'extraction à l'éther, 3 g de produit que l'on purifie par chromatographie sur couche mince de silice (pentane/éther : 9,7/0,3, 3 élutions) .On obtient 1,54 g de l'isomère E et 420 mg de l'isomère Z .

77 E

I.R. (film) ν (cm^{-1}) : 3080 ; 1650 ; 890 ; 1720 ; 1225-1150 .

R.M.N.^{1}H 60 MHz (CCl_4) δ ppm : 5,60 (1H, oléfinique) ; 4,82-4,50 (2H, $=CH_2$) ; 3,64 (s, 3H, CO_2CH_3) ; 2,20 (s, 3H, CH_3 porté par double liaison) ; 0,87-0,85-0,67 (3s, 9H, CH_3 quaternaires) .

77 Z

I.R. (film) ν (cm^{-1}) : identique à celui de 77 E

R.M.N.^{1}H 60 MHz (CCl_4) δ ppm : 5,60 (1H, oléfinique) ; 4,82-4,63 (2H, $=CH_2$) ; 3,64 (s, 3H, $COOCH_3$) ; 1,90 (s, 3H, CH_3 porté par double liaison) ; 0,87-0,85-0,67 (3s, 9H, CH_3 quaternaires) .

— Hydrogénation catalytique 86 → 73 + 74

255 mg de 86 dissous dans 15 ml d'acide acétique sont hydrogénés à température et pression ambiantes en présence de 100 mg de PtO_2 . La réaction dure 2 h 30 ; après filtration et évaporation, on obtient 240 mg d'un mélange de deux isomères 73 et 74 . La séparation par chromatographie sur couche mince (pentane/éther : 9,7/0,3 ; 3 élutions) fournit 190 mg du composé 73 et 25 mg du composé 74 .

— 73 - (T B C) :

R.M.N.^{1}H 400 MHz ($CDCl_3$) δ ppm : 3,58 (s, 3H, ester) ; 2,2 (d, J = 4 Hz, H en C_{14}) ; 1,20 (s, 3H, CH_3 en C_8) ; 1,03 (d, 3H, J = 7 Hz, CH_3 en C_{13}) ; 0,77 (d, 3H, J = 7 Hz, CH_3 en C_4) ; 0,74 (s, 3H, CH_3 en C_{10}) .

— 74 - (D B) :

R.M.N.^{1}H 400 MHz ($CDCl_3$) δ ppm : 3,56 (s, 3H, ester) ; 1,69 (d, 1H, J = 10,5 Hz, H en C_{14}) ; 0,98 (s, 3H, CH_3 en C_8) ; 0,74 - 0,72 (2d, 6H, J = 7 Hz, CH_3 en C_4 et C_{13}) ; 0,70 (s, 3H, CH_3 en C_{10}) .

— Hydrogénation catalytique 78 → 71 + 72 (voir réf. 63)

71 et 72 ont été séparés par chromatographie sur couche mince (pentane/éther : 9,5/0,5) .

— 71 - (Q A B C) :

R.M.N.^{1}H 60 MHz (CCl_4) δ ppm : 3,57 (s, 3H, ester) ; 2,15 (d, 1H, J = 4 Hz, H en C_{14}) ; 1,19 (s, 3H, CH_3 en C_8) ; 1,01 (d, 3H, J = 7 Hz, CH_3 en C_{13}) ; 0,84 (m, 9H, $3CH_3$ en C_4 et C_{10}) .

— 72 - (T A B) :

R.M.N.^{1}H 60 MHz (CCl_4) δ ppm : 3,55 (s, 3H, ester) ; 1,71 (d, 1H, J = 10,5 Hz, H en C_{14}) ; 1,00 (s, 3H, CH_3 en C_8) ; 0,85 (12H, $3CH_3$ quaternaires + CH_3 en C_{13}) .

D E U X I E M E P A R T I E

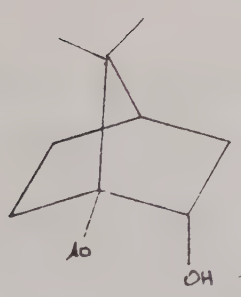
C H A P I T R E I V

CALCUL DES CONSTANTES DE DIFFUSION A L'AIDE DES TEMPS DE RELAXATION EN R.M.N. ^{13}C

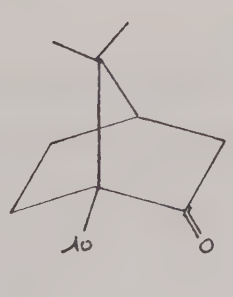
1 - I N T R O D U C T I O N

Depuis quelques années, de nombreux auteurs [66-69] se sont intéressés au calcul des barrières de rotation internes de groupes méthyles à l'aide de leur temps de relaxation en R.M.N. ^{13}C .

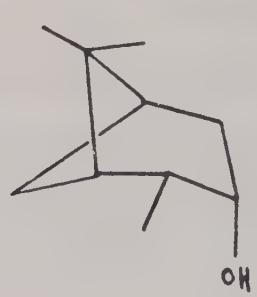
- Ainsi A. ERICSSON, J. KOWALEWSKI et al. se sont intéressés à des modèles choisis parmi des produits naturels : bornéol 87, camphre 88, isopinocamphéol 89, α-pinène 90 :



87



88



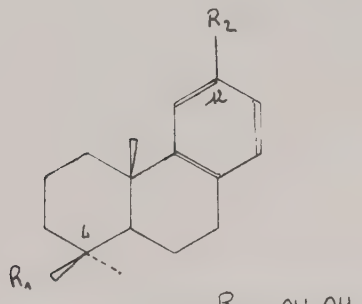
89

90

Se fondant sur la géométrie en boule de ces modèles, ces auteurs effectuent leurs calculs en supposant la rotation de la molécule isotrope . Malheureusement la confrontation de ces calculs avec ceux menés par la méthode du champ de forces

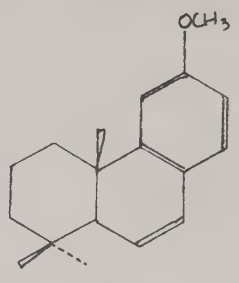
par les mêmes auteurs s'avère peu concluante .

- Il convient également de citer ici les travaux de H. BEIERBECK et al. relatifs à des dérivés de l'acide podocarpique, de structures proches de celles des modèles que nous étudions :

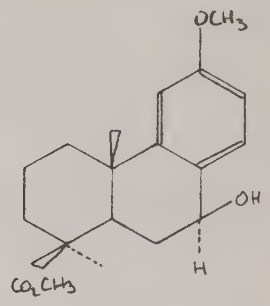


$R_1 = CH_2OH$
$R_2 = OCH_3$

91



92



93

Le calcul des constantes de diffusion, mené dans le cas d'une rotation anisotrope de la molécule autour de ses axes d'inertie, conduit à des valeurs différentes pour les méthyles suivant leur environnement . Les phénomènes d'empêchement à la rotation d'un méthyle sont expliqués par ces auteurs à l'aide de modèles moléculaires .

Dans l'étude que nous avons menée, les axes de diffusion de la molécule, assimilés à ses axes d'inertie, ont été établis par calculs conformationnels par la méthode du champ de forces . Nous avons également appliqué cette dernière méthode à la détermination des barrières de rotation des méthyles et à l'analyse des déformations moléculaires (chapitres V, VI, VII) .

Avant de donner les résultats que nous avons obtenus à l'aide des temps de relaxation, nous avons jugé bon de décrire, dans ses grandes lignes, le calcul que nous avons effectué .

2 - THEORIE

2 - 1 . Rappel sur le processus de relaxation

Un système de spins 1/2 équivalents dans un champ magnétique H_o possède deux états propres $|+>$ et $|->$, d'énergie E_+ et E_- et de populations p_+ et p_- ; on a :

$$E_+ - E_- = H_o \gamma \hbar \left(\frac{1}{2}\right) + H_o \gamma \hbar \left(-\frac{1}{2}\right)$$

$$\text{soit : } E_+ - E_- = -\hbar \gamma H_o \qquad [1]$$

A l'équilibre, les populations sont données par la loi de BOLTZMANN :

$$\frac{p_+}{p_-} = e^{-\frac{\Delta E}{kT}} \simeq 1 + \frac{\hbar\gamma H_o}{kT} \qquad [2]$$

Dans le phénomène de résonance, l'équilibre de BOLTZMANN est détruit par un champ électromagnétique transverse qui induit des transitions entre les états du spin I, lorsque sa fréquence est égale à ω_I, fréquence de LARMOR de I :

$$\omega_I = \gamma_I H_o \qquad [3]$$

Le retour à l'équilibre des populations constitue le phénomène de relaxation . L'environnement électronique et nucléaire des noyaux d'une molécule soumet ces derniers à des champs locaux H_{loc} . Lorsque la molécule se réoriente, ces champs locaux deviennent des fonctions aléatoires du temps $H_{loc}(t)$ qui sont responsables de la relaxation .

En effet, la composante de fréquence ω_I de $H_{loc}(t)$ induira des transitions entre les états $|+>$ et $|->$ d'un spin I et permettra de reconstituer l'équilibre de BOLTZMANN . La distribution en fréquence de H_{loc} est décrite

par sa densité spectrale $J(\omega)$. Celle-ci s'exprime à l'aide de la fonction d'autocorrélation de H_{loc} :

$$G(t,\tau) = H^{\star}_{loc}(t)\, H_{loc}(t+\tau) \qquad [4]$$

$$J(\omega) = \int_{-\infty}^{+\infty} G(\tau)\, e^{i\omega\tau}\, d\tau \qquad [5]$$

On a :

$$T_1 = \frac{1}{2W_{+-}} = \frac{1}{2J(\omega_I)}$$

où W_{+-} est la probabilité de transition entre les états $|+>$ et $|->$.

La densité spectrale et par conséquent le temps de relaxation longitudinal T_1 permet de connaître H_{loc} et de calculer les constantes de diffusion .

2 - 2 . Calcul des constantes de diffusion - Approximations (70)

2 - 2 . 1 . Rappel - Théorie de REDFIELD (71)

Dans un système de spins quelconque, possédant les états propres $|\alpha>$, $|\alpha'>$, etc... on peut estimer la valeur moyenne à un instant t d'un opérateur Q à l'aide de l'opérateur densité :

$$<Q(t)> - <Q>^T = T_r\,[\chi(t)Q] \qquad [6]$$

$\rho(t)$ est l'opérateur densité : $\chi(t) = \rho(t) - \rho^T$

ρ^T et $<Q>^T$ représentent les valeurs moyennes à l'équilibre thermique .

L'équation d'évolution de $\chi(t)$ dans le cadre d'une perturbation dépendant du temps du second ordre s'écrit :

$$\frac{d}{dt}[\chi(t)] = (iV + R)\,\chi(t) \qquad [7]$$

Le terme imaginaire V correspondant à des composantes dans le plan xy ne

nous intéressera pas dans le cas de la relaxation d'un système de spins .

Dans le cadre du formalisme de REDFIELD, l'équation [7] s'écrit :

$$\frac{d\,\langle\alpha|\chi(t)|\alpha'\rangle}{dt} = \frac{d\,\chi_{\alpha\alpha'}(t)}{dt} = \sum_{\alpha''\alpha'''} \mathcal{R}_{\alpha\alpha'\alpha''\alpha'''}\chi_{\alpha''\alpha'''}(t) \qquad [8]$$

En ne retenant que les termes diagonaux (relaxation longitudinale) l'équation [8] peut s'écrire :

$$\frac{d\rho_\alpha}{dt} = \sum_\beta \mathcal{R}_{\alpha\beta}\,\rho_\beta \qquad [9]$$

ρ_α est la déviation en population de l'état de spin $|\alpha\rangle$ au temps t

$\mathcal{R}_{\alpha\beta}$ représente alors la probabilité de transition par unité de temps entre les états $|\alpha\rangle$ et $|\beta\rangle$.

2 - 2 . 2 Application à un système de spins 1/2

(a) Mécanismes de relaxation

Plusieurs mécanismes sont responsables de la relaxation d'un système de spins [72] : le mécanisme dipolaire est néanmoins prépondérant dans le cas des noyaux de carbone 13 directement liés à des protons . Des phénomènes comme le couplage spin-rotation peuvent cependant intervenir dans le cas de méthyles dont la barrière de rotation est très faible ; il conviendrait alors de calculer la contribution du mécanisme dipolaire à la relaxation en déterminant l'effet nucléaire OVERHAUSER (NOE) .

(b) Hamiltonien dipolaire

La perturbation $H_{loc}(t)$ due au mécanisme dipolaire s'écrit :

$$H_{loc}(t) = \sum_{i<j} I^i\, d_{ij}(t)\, I^j \qquad [10]$$

Le tenseur d'interaction dipolaire d est symétrique et de trace nulle . En introduisant le tenseur de spin T et les harmoniques sphériques standards $Y_1^m(\phi_{ij})$ on obtient une nouvelle expression de $H_{loc}(t)$:

$$H_{loc}(t) = \sum_{i<j} \zeta_{ij} \sum_m (-1)^m T_2^m (ij)\, Y_2^{-m}(\phi_{ij}(t)) \qquad [11]$$

En effet pour une interaction dipolaire $L = 2$.

$\zeta_{ij} = \left(\frac{6\pi}{5}\right)^{1/2} (\gamma_i \gamma_j \hbar r_{ij}^{-3})$ où r_{ij} est la distance internucléaire et γ_i, γ_j les rapports gyromagnétiques des noyaux en interaction .

Le terme $\mathcal{R}_{\alpha\alpha'\alpha''\alpha'''}$ de l'équation [8] s'écrit alors :

$$\mathcal{R}_{\alpha'\alpha''\alpha'''} = \sum_{\substack{i<j \\ k<l}} \sum_{m,n} \Big\{ 2\, J^{mn}_{ijkl}(\omega_{\alpha\alpha''}) \langle\alpha|T_2^m(ij)|\alpha''\rangle \langle\alpha'''|T_2^n(kl)|\alpha'\rangle$$

$$- \delta_{\alpha\alpha''} \sum_\beta J^{mn}_{ijkl}(\omega_{\alpha'''\beta}) \langle\alpha'''|T_2^m(ij)|\beta\rangle \langle\beta|T_2^n(kl)|\alpha'\rangle$$

$$- \delta_{\alpha'\alpha'''} \sum_\beta J^{mn}_{ijkl}(\omega_{\alpha''\beta}) \langle\alpha|T_2^m(ij)|\beta\rangle \langle\beta|T_2^n(kl)|\alpha''\rangle \Big\} \qquad [12]$$

avec : $$\omega_{\alpha\alpha'} = \langle\alpha|H_o|\alpha\rangle - \langle\alpha'|H_o|\alpha'\rangle \qquad [13]$$

Dans le cas d'un fluide isotrope [70] les densités spectrales s'écrivent :

$$J^{mn}_{ijkl}(\omega) = (-1)^m \delta_{m-n} J^{oo}_{ijkl}(\omega) = \zeta_{ij}\, \zeta_{kl} \int_\infty^\infty \langle Y_2^o(\Omega_{ij}(o))\, Y_2^o(\Omega_{kl}(t))\rangle \cos(\omega t)\, dt \qquad [14]$$

(c) Le problème de la cross-corrélation

L'équation [14] ainsi écrite indique que les mécanismes de la relaxation des paires d'atomes (i,j) et (k,l) en interaction dipolaire sont corrélées . Cette description exacte du phénomène conduit à des calculs très compliqués [70,73] Pour pouvoir traiter le problème qui nous intéresse, nous avons donc été amenés

à faire l'approximation de la non-corrélation des processus de relaxation . Pour un groupement $-CH_3$ par exemple, la relaxation du noyau de C_{13} sera donc considérée comme étant due à la somme des interactions dipolaires des trois paires C-H .

Le problème revient donc au calcul de la densité spectrale :

$$J^{mn}_{ij}(\omega) = \zeta^2_{ij} \int_0^\infty \langle Y^m_2(\Omega_{ij}(o))\ Y^n_2(\Omega_{ij}(t))\rangle \cos \omega t\, dt \qquad [15]$$

2 - 2 . 3 La résolution de l'équation de diffusion

Pour calculer la densité spectrale (eq. [15]) on introduit les matrices de rotation $\mathcal{R}^2_{nm}(r(t))$ qui permettent de passer du repère du laboratoire (L) au repère dans lequel le tenseur de diffusion de la molécule est diagonal (M) .

On a :

$$Y^m_2\ (\phi^L_{ij}(t)) = \sum_n \mathcal{R}^2_{nm}(\Omega(t))\ Y^n_2\ (\phi^M_{ij}) \qquad [16]$$

ϕ_{ij} représente les angles θ et ψ déterminant le vecteur internucléaire r_{ij} dans le repère M .

Si la molécule est en solution (fluide isotrope) le tenseur de diffusion est en effet symétrique donc diagonalisable .

En introduisant [16] dans [15] on obtient l'équation de diffusion :

$$\langle Y^m_2\ (\phi^L_{ij}(o))\ Y^{m'}_2(\phi^L_{ij}(t))\rangle = \sum_{nn'} \langle \mathcal{R}^2_{nm}(\Omega_o)\ \mathcal{R}^2_{n'm'}(\Omega(t))\rangle\ Y^n_2(\phi^M_{ij})\ Y^{n'}_2(\phi^M_{ij}) \qquad [17]$$

Le calcul du terme $\langle \mathcal{R}^2_{nm}(\Omega_o)\ \mathcal{R}^2_{n'm'}(\Omega(t))\rangle$ se fait suivant une approche probabiliste .

On a :

$$\langle \mathcal{R}^2_{nm}(\Omega_o)\ \mathcal{R}^2_{n'm'}(\Omega(t))\rangle = \iint P\ (\Omega_o)\ \mathcal{R}^2_{nm}(\Omega_o)\ P(\Omega_o|\Omega,t)\ \mathcal{R}^2_{n'm'}(\Omega)\ d\ \Omega_o d\Omega \qquad [18]$$

Dans le cas d'un fluide isotrope $P(\Omega_o)$ devient une constante de normalisation .

$P(\Omega_o|\Omega,t)$ est la probabilité conditionnelle de trouver la molécule dans l'orientation Ω à l'instant t, sachant qu'elle avait l'orientation Ω_o à $t = t_o$.

On calcule $P(\Omega_o|\Omega,t)$ par une équation stochastique (74) :

$$\frac{\partial(P(\Omega_o|\Omega,t)}{\partial t} = - \sum_{q=x,y,z} L_q \cdot D_{qq} \cdot L_q \, P(\Omega_o|\Omega,t) \qquad [19]$$

L_q est la $q^{ième}$ composante du moment angulaire dans le repère M .
D_{qq} est la $q^{ième}$ composante de la matrice de diffusion .

Dans la base des vecteurs propres ψ_v du tenseur $\mathcal{D} = L_q \cdot D_{qq} \cdot L_q \cdot m$ peut résoudre l'équation [19] :

$$P(\Omega_o|\Omega,t) = \sum_v \psi_v^{\star}(\Omega_o) \, \psi_v(\Omega) \, e^{-b_v(t)}$$

avec : $\mathcal{D} \, \psi_v = b_v \, \psi_v$

On connaît alors les valeurs d_{xx}, d_{yy} et d_{zz} de la matrice D qui sont les constantes de diffusion .

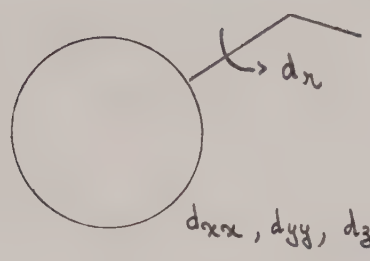
Quand la molécule est considérée comme sphérique, la diffusion est isotrope et $d_{xx} = d_{yy} = d_{zz} = d$.

3 - CALCUL DE LA BARRIERE DE ROTATION D'UN METHYLE

Le calcul des densités spectrales dans les molécules possédant des rotations internes et dans le cas de diffusion anisotrope a été effectué par LEVINE (75,76) . Nous l'avons adapté de la manière suivante :

La diffusion du méthyle peut être considérée comme la superposition d'une

diffusion interne (d_r) due à sa rotation dans le repère moléculaire M à la diffusion globale anisotrope de la molécule (d_{xx}, d_{yy}, d_{zz}) :



On calcule tout d'abord les constantes de diffusion d_{xx}, d_{yy} et d_{zz} de la molécule à partir de la géométrie optimisée par la méthode du champ de forces . Les axes de diffusion et les axes d'inertie de la molécule sont confondus. En minimisant la différence des carrés entre les T_1 théoriques obtenus et les T_1 expérimentaux des C-H et C-H_2 du squelette, on obtient les trois constantes de diffusion anisotrope de la molécule . Le calcul de la constante de diffusion d_r du méthyle s'effectue ensuite de manière analogue en introduisant de nouvelles matrices de rotation entre le repère moléculaire M et un repère lié au méthyle .

Le calcul de la densité spectrale du mouvement de diffusion interne peut être conduit en utilisant deux modèles différents (modèle à trois sauts, modèle de diffusion stochastique) et conduit à des constantes de diffusion d_r légèrement différentes .

On obtient les barrières de rotation à partir des constantes de diffusion à l'aide d'une fonction d'activation de la forme :

$$d_r = d_{r_o} \; e^{-V/kT}$$

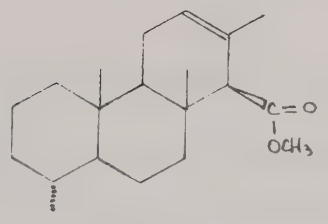
où V est la barrière de rotation,

d_{r_o} la constante de diffusion du rotor libre .

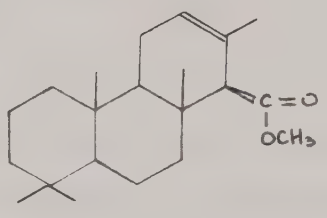
4 - RESULTATS

4 - 1 . Attribution des pics

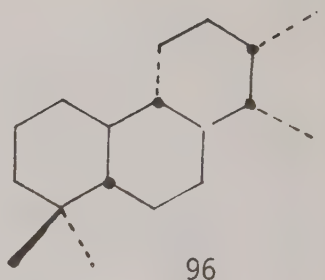
L'attribution des pics correspondant aux différents carbones des produits Q A B C, T B C, T A B, D B a été faite par intercorrélation et comparaison avec les produits 94, 95 (65), 96 (77) :



94



95



96

Les déplacements chimiques des carbones des différents produits sont reportés sur la Figure 6, page 71 .

Au vu des spectres, il n'était cependant pas possible de discriminer les méthyles 16 et 15 dans Q A B C et T B C .

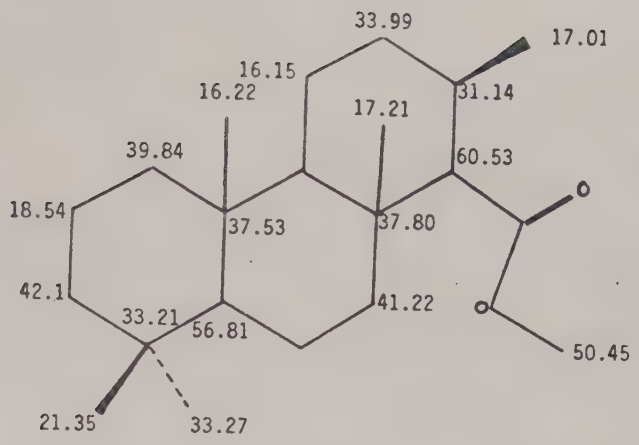
Cependant, les déplacements chimiques en R.M.N. proton 60 MHz de ces méthyles (Q A B C (C_6D_6) Me 16 en C-8, s, 1,33 ppm ; Me 15 en C-13, d, 1,13 ppm T B C (C_6D_6) Me 16 en C-8, s, 1,35 ppm ; Me 15 en C-13, d, 1,15 ppm) . étant différents, nous avons pu attribuer les pics aux méthyles correspondants par une méthode de découplage sélectif .

La puissance du découpleur étant réduite (2 W) on fait varier sa position de 0,1 ppm en 0,1 ppm dans la plage de résonance des protons des méthyles . Quand le découpleur est placé à la fréquence de résonance d'un méthyle, on observe un rétrécissement de la raie correspondante en R.M.N. ^{13}C (voir Figure 7

Q A B C

WM 400 Brucker

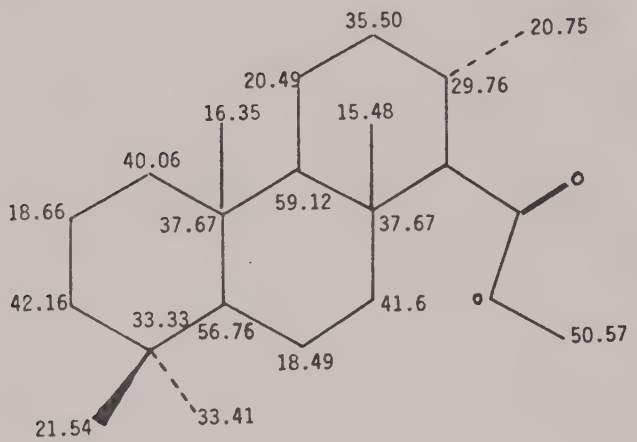
Solvant : C_6D_6



T A B

WM 400 Brucker

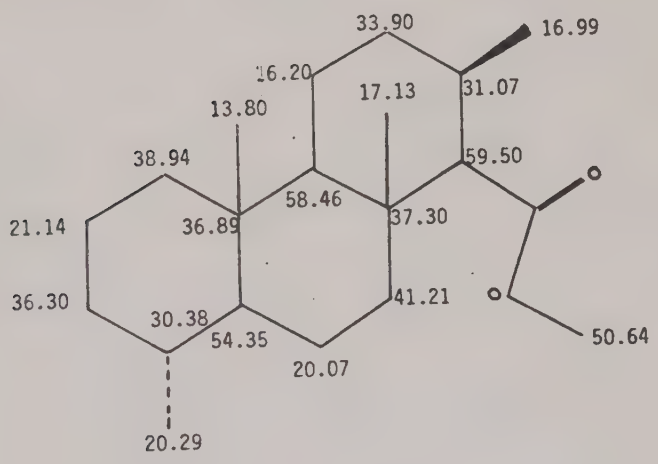
Solvant : C_6D_6



T B C

XL 100

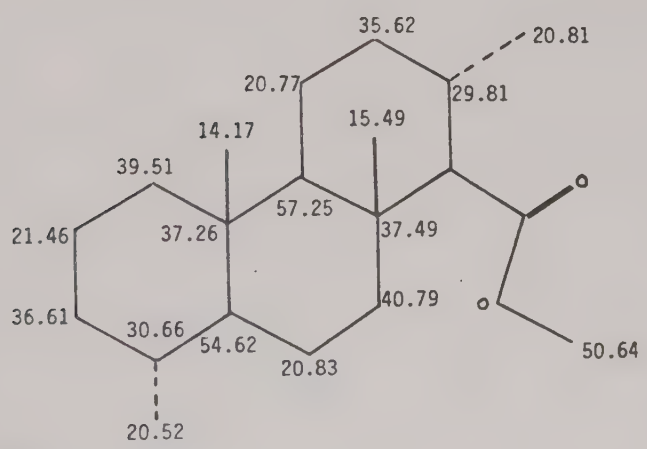
Solvant : $CDCl_3$



D B

WM 400 Brucker

Solvant : $CDCl_3$



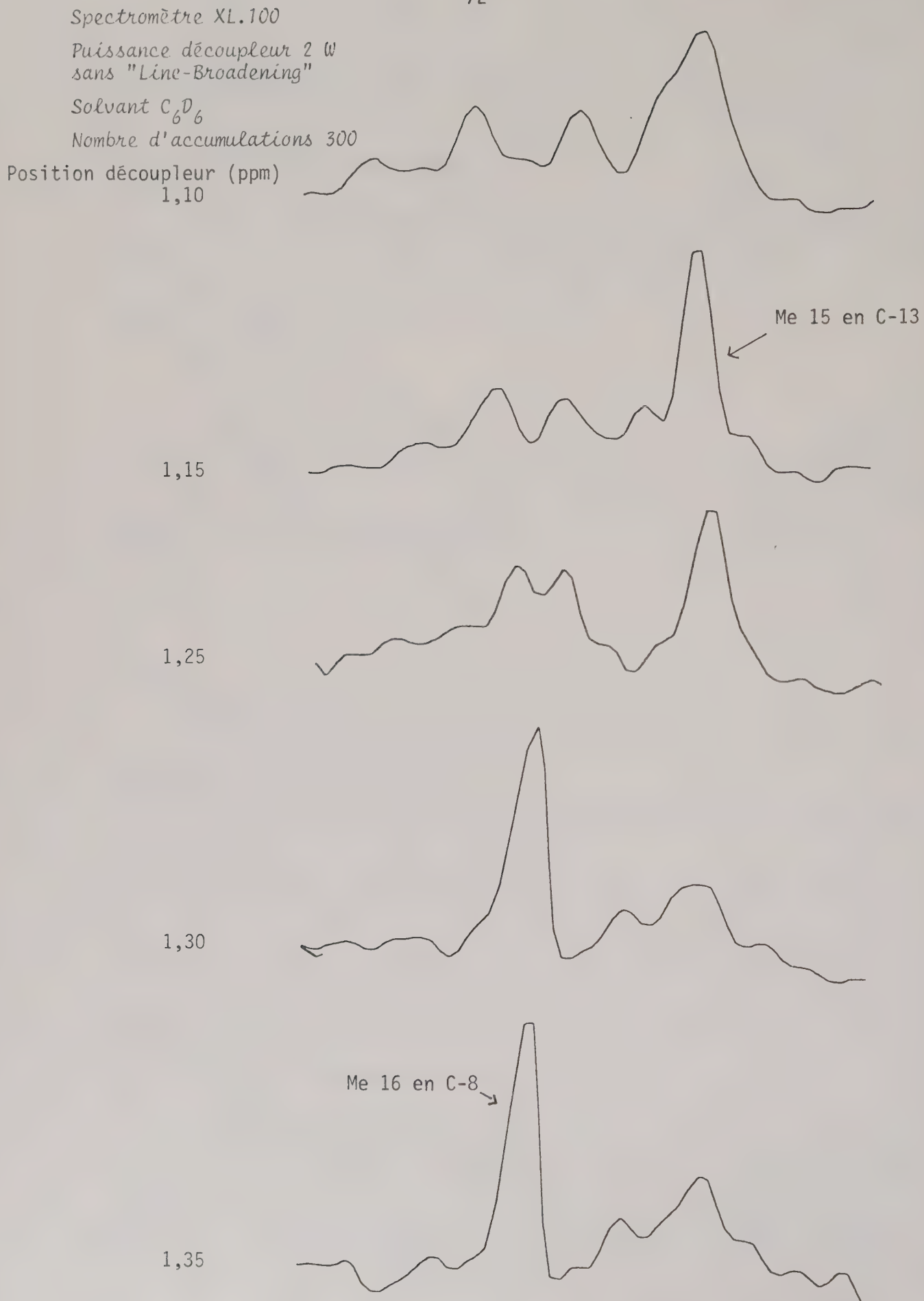


Figure 7 - T B C : détermination des pics correspondant aux méthyles en C-8 et C-13 .

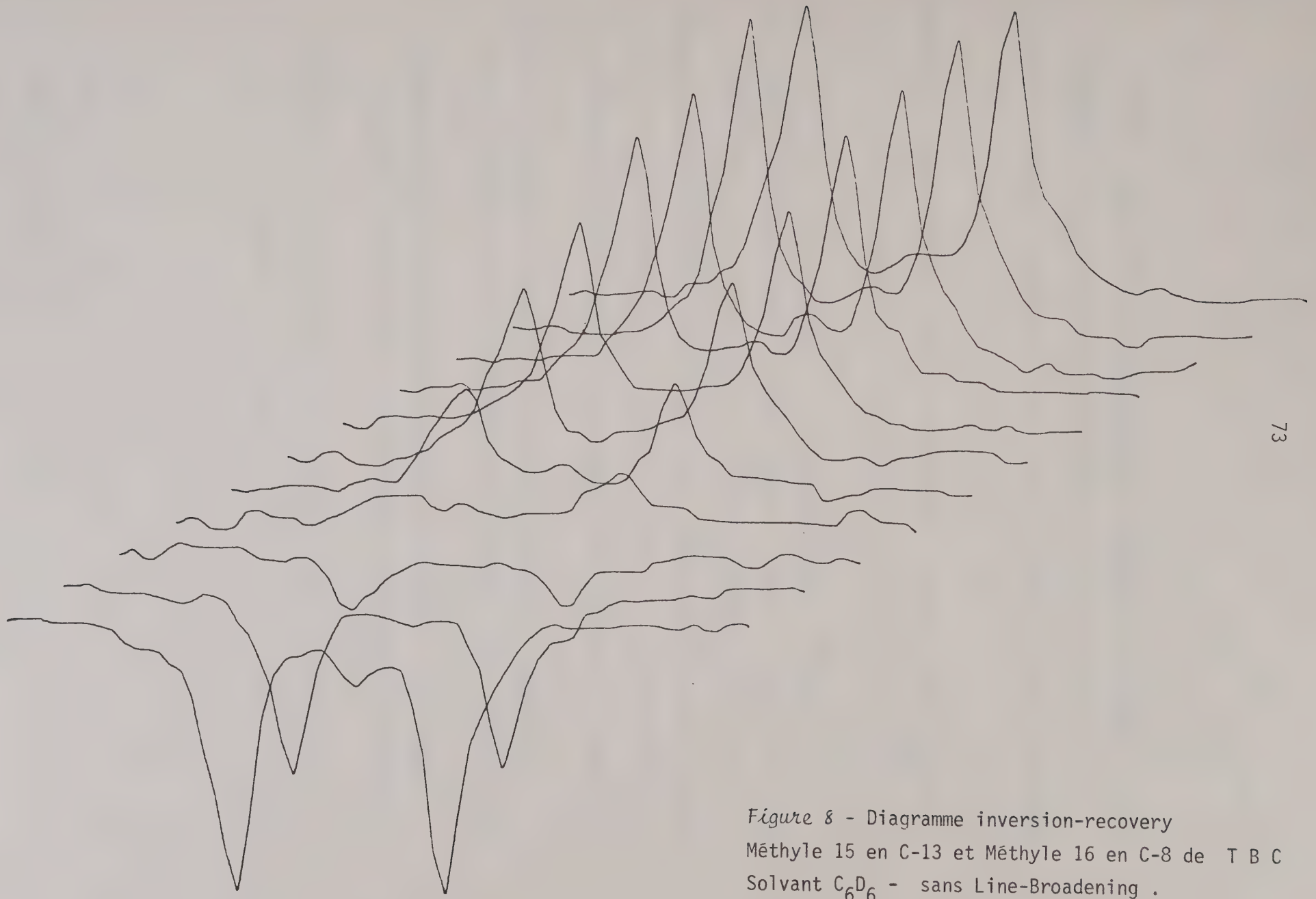


Figure 8 - Diagramme inversion-recovery
Méthyle 15 en C-13 et Méthyle 16 en C-8 de T B C
Solvant C_6D_6 - sans Line-Broadening .

4 - 2 . Temps de relaxation - Constantes de diffusion

Les temps de relaxation ont été mesurés par une méthode "inversion-recovery" (Figure 8, page 73), avec un délai entre deux pulses de l'ordre de $5\ T_{1\ max}$.

Pour obtenir une meilleure résolution des raies, nous avons été amenés à utiliser des solvants différents pour les quatre produits ($CDCl_3$ ou C_6D_6) .

Nous avons été limités pour effectuer nos mesures sur le Varian XL.100 par la quantité de produits que nous avions à notre disposition . Ainsi, pour D B dont nous ne possédions que 25 mg, les mesures ont été faites par la Société BRUCKER à WISSEMBOURG sur un spectromètre à 300 MHz . La multiplicité des expérimentateurs nous a par conséquent rendu difficile de préciser les conditions de température dans lesquelles les mesures ont été effectuées .

Les temps de relaxation obtenus par la mesure de la hauteur des raies et un calcul à trois paramètres sont rassemblés sur la Figure 9 ci-contre .

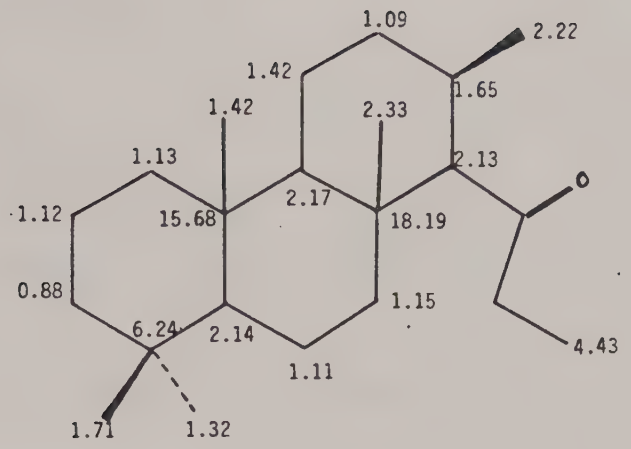
Nous avons déduit de ces valeurs celles des constantes de diffusion et des barrières de rotation des méthyles axiaux (Tableau IX, page 76) .

La corrélation de ces résultats avec ceux obtenus par la méthode du champ de forces est décrite dans les chapitres suivants .

Q A B C

Solvant C_6D_6

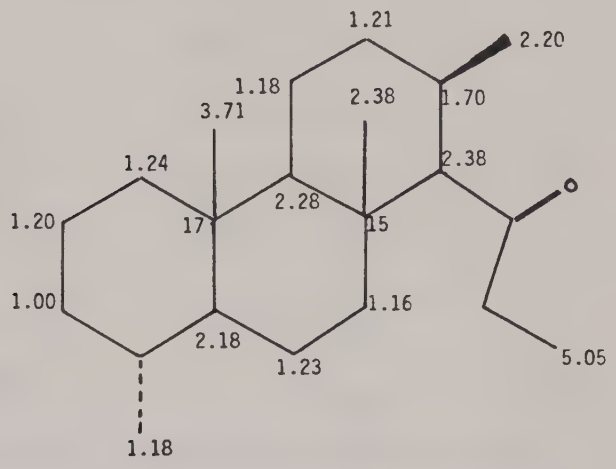
XL.100



T B C

Solvant C_6D_6

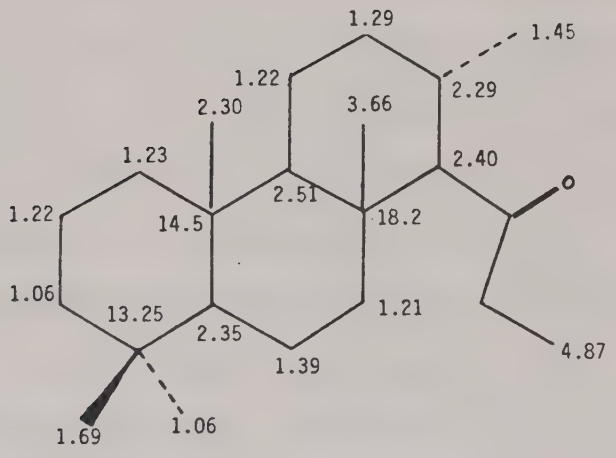
XL.100



T A B

Solvant C_6D_6

XL.100



D B

Solvant $CDCl_3$

BRUCKER 300 MHz

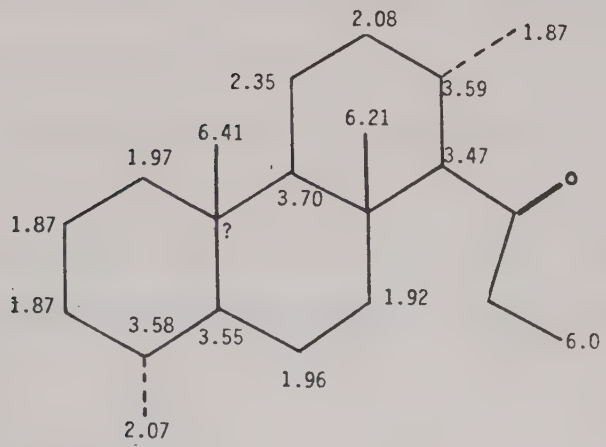


Figure 9 : T_1 (s)

Tableau IX

Temps de relaxation (s) et barrières de rotation (kcal/mole)

		T_1 (s)	V(kcal/mole) modèle à 3 sauts	V(kcal/mole) diffusion stochastique
Q A B C	Me 15 en C-13	2.22	3.36	3.51
	Me 16 en C-8	2.33	3.42	3.59
	Me 17 en C-10	1.42	4.08	4.19
	Me 18 en C-4	1.71	3.76	3.87
T B C	Me 15 en C-13	2.13	3.31	3.47
	Me 16 en C-8	2.22	3.30	3.47
	Me 17 en C-10	3.69	2.62	2.83
T A B	Me 16 en C-8	3.65	2.77	2.97
	Me 17 en C-10	2.30	3.36	3.51
	Me 18 en C-4	1.69	3.76	3.87
D B	Me 16 en C-8	6.21	2.44	2.66
	Me 17 en C-10	6.41	2.37	2.59

C H A P I T R E V

LA METHODE DU CHAMP DE FORCES

1 - I N T R O D U C T I O N

1 - 1 . Description de la méthode

La méthode du champ de forces, utilisée pour calculer l'énergie et déterminer les conformations d'une molécule a été mise au point par divers groupes (WESTHEIMER [78], ...) . Elle est fondée sur un modèle mécanique de la molécule : les atomes la constituant sont représentés comme des masses ponctuelles ; les liaisons atomiques sont alors susceptibles de subir des élongations, des déformations angulaires, des couples de torsion, etc...

Une fois effectuée la modélisation des forces justifiant la cohésion mécanique de la molécule, le choix des paramètres intervenant dans leur expression mathématique a été fait par application du modèle à des petites molécules, comme l'éthane par exemple, pour lesquelles nombre de données physiques et thermodynamiques étaient connues avec précision .

Le jeu de paramètres a été optimisé ensuite sur un grand nombre de molécules .

Si l'on considère que le comportement d'une liaison entre deux types d'atomes ne dépend pas de la molécule étudiée, la méthode du champ de forces

ou méthode du modèle mécanique apparaît alors comme un outil fiable et adapté aux problèmes d'analyse conformationnelle .

Par sommation discrète des contributions de chaque type d'interactions, on obtient une expression de l'énergie totale de la molécule en fonction des coordonnées cartésiennes des atomes ; cette énergie totale initiale est ensuite soumise à un algorithme de minimisation .

Dans le programme que nous utilisons qui a été mis au point par ALLINGER et al. en 1977 [79], le minimum est tout d'abord approché par une méthode de gradient ; au voisinage de ce minimum la surface d'énergie peut être approximée par une fonction quadratique d'ordre 2 des coordonnées cartésiennes x, y et z de chaque atome :

$$E = \sum_{i=1}^{N} A_i x_i^2 + B_i y_i^2 + C_i z_i^2 + D_i x_i y_i + F_i x_i z_i + G_i x_i + H_i y_i + I_i z_i + J_i$$

La condition de minimum étant assurée par l'annulation des dérivées partielles $\frac{\partial E}{\partial x_i}$, $\frac{\partial E}{\partial y_i}$, $\frac{\partial E}{\partial z_i}$ on dispose de 3N-6 équations qui, par itérations successives sur les coordonnées x_i, y_i, z_i, conduisent à la détermination des constantes A_i ... J_i, à la valeur du minimum et à la géométrie de l'état fondamental .

1 - 2 . Description des interactions

Le mouvement de vibration des atomes autour de leur position d'équilibre n'étant pas pris en compte, on assimilera potentiel et énergie totale . Les énergies sont données en kcal/mole .

1 - 2 . 1 Le "Stretching" : élongation-compression

La liaison entre deux atomes est assimilée à un ressort dont l'énergie est décrite par un potentiel harmonique pour les faibles déformations, corrigé

d'un terme cubique :

$$E_s = 71.94\ K_s\ (R - R_o)^2\ [1 - C_s\ (R - R_o)]$$

où R est la longueur de la liaison interatomique

R_o la longueur d'équilibre

$C_s = 2.10^{10}\ m^{-1}$.

Pour une liaison C-C, $K_s = 44.10^{20}\ \frac{kcal}{m^2.mole}$; l'allure de la courbe est représentée ci-dessous :

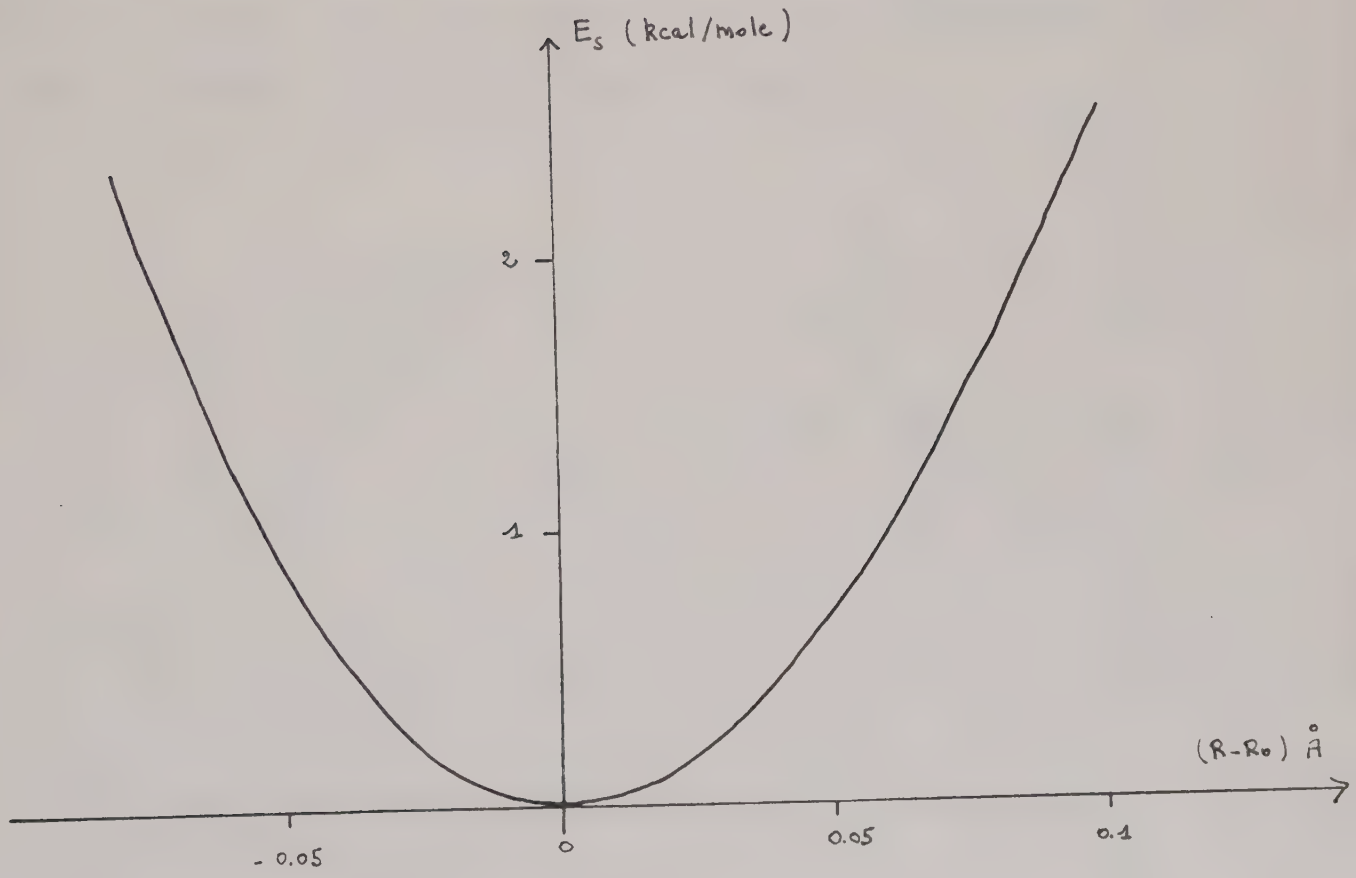
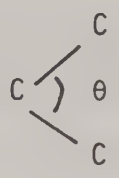


Figure 10

1 - 2 . 2 Le "Bending"

Le terme de bending rend compte de la déformation de l'angle θ entre deux liaisons . La correction pour les grandes déformations est un terme en $(\Delta\theta)^6$.



$$E_\theta = 0{,}021914\ K_B\ (\Delta\theta)^2\ [1 + 7.10^{-8}\ (\Delta\theta)^4]$$

Dans le cas de 2 atomes de carbone liés à un autre atome de carbone

$$K_B = 0{,}450\ \frac{\text{kcal}}{\text{mole(rad)}^2}$$

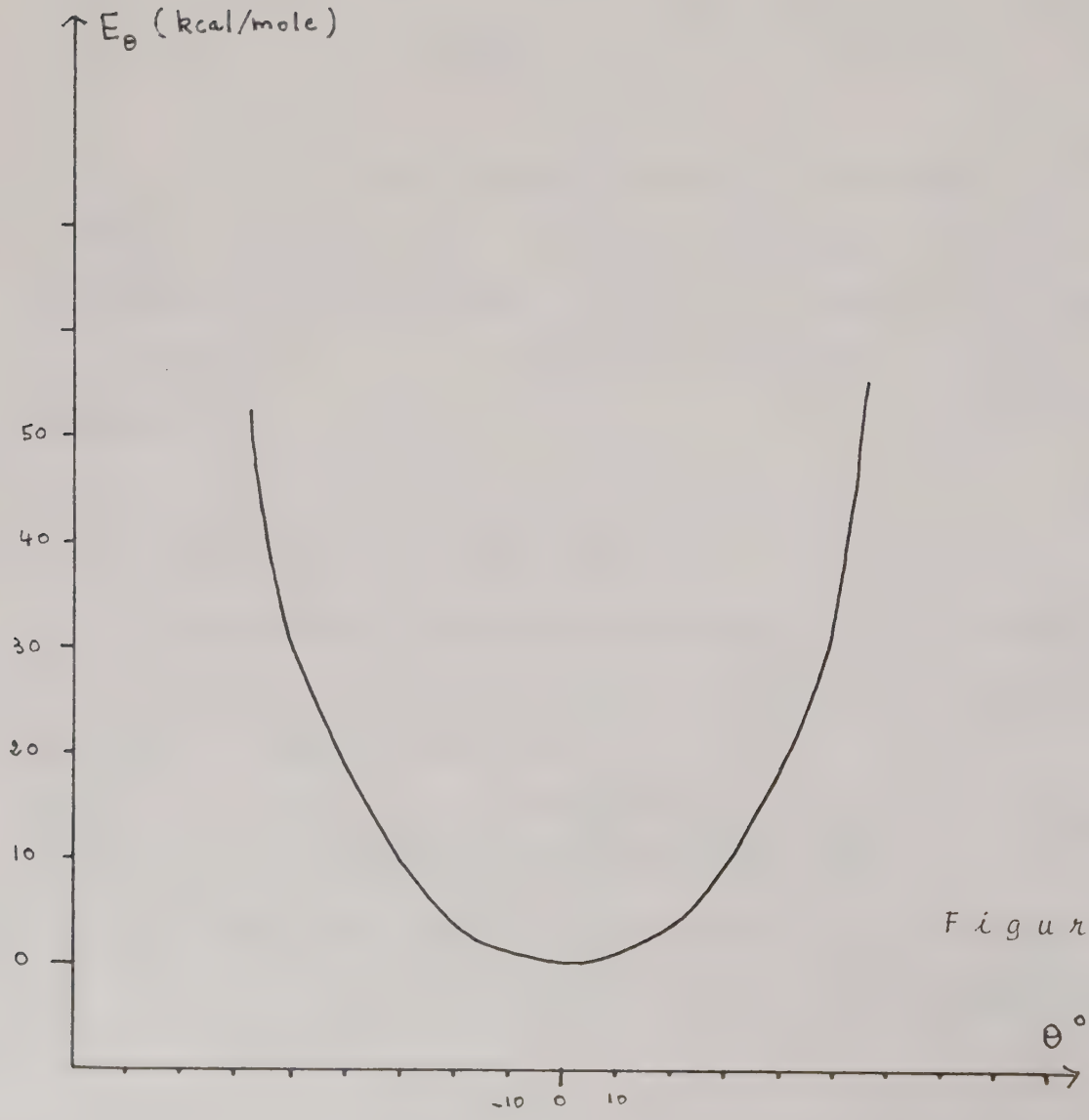
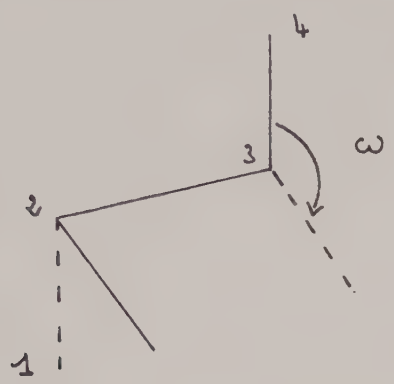


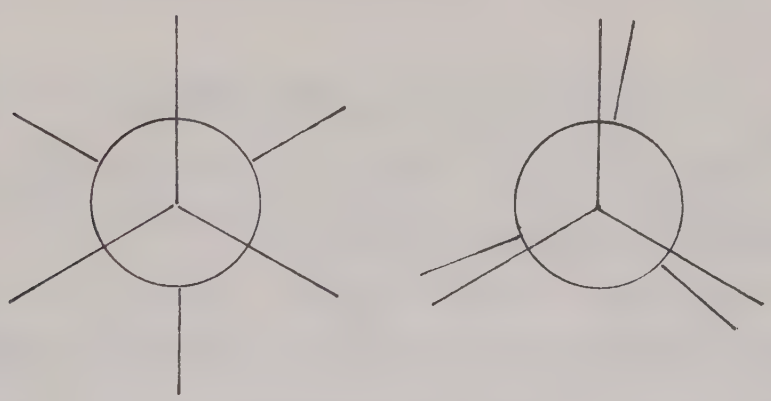
Figure 11

1 - 2 . 3 La torsion

Le terme de torsion est dû à la déformation de l'angle dièdre ω que forment les plans 1-2-3 et 2-3-4 de 4 atomes connectés :



L'angle ω intervient déjà virtuellement dans l'expression de l'énergie de VAN DER WAALS entre les atomes 1 et 4 . Le terme d'énergie de torsion E_ω a été rajouté pour obtenir une meilleure valeur pour la différence d'énergie entre les formes décalées et éclipsées de l'éthane :



E_ω s'exprime comme les trois premiers termes d'une série de FOURIER en ω :

$$E_\omega = \frac{V_1}{2}(1 + \cos\omega) + \frac{V_2}{2}(1 - \cos 2\omega) + \frac{V_3}{2}(1 + \cos 3\omega)$$

L'allure de la courbe E_ω pour 4 atomes de carbone connectés est représentée sur la page suivante .

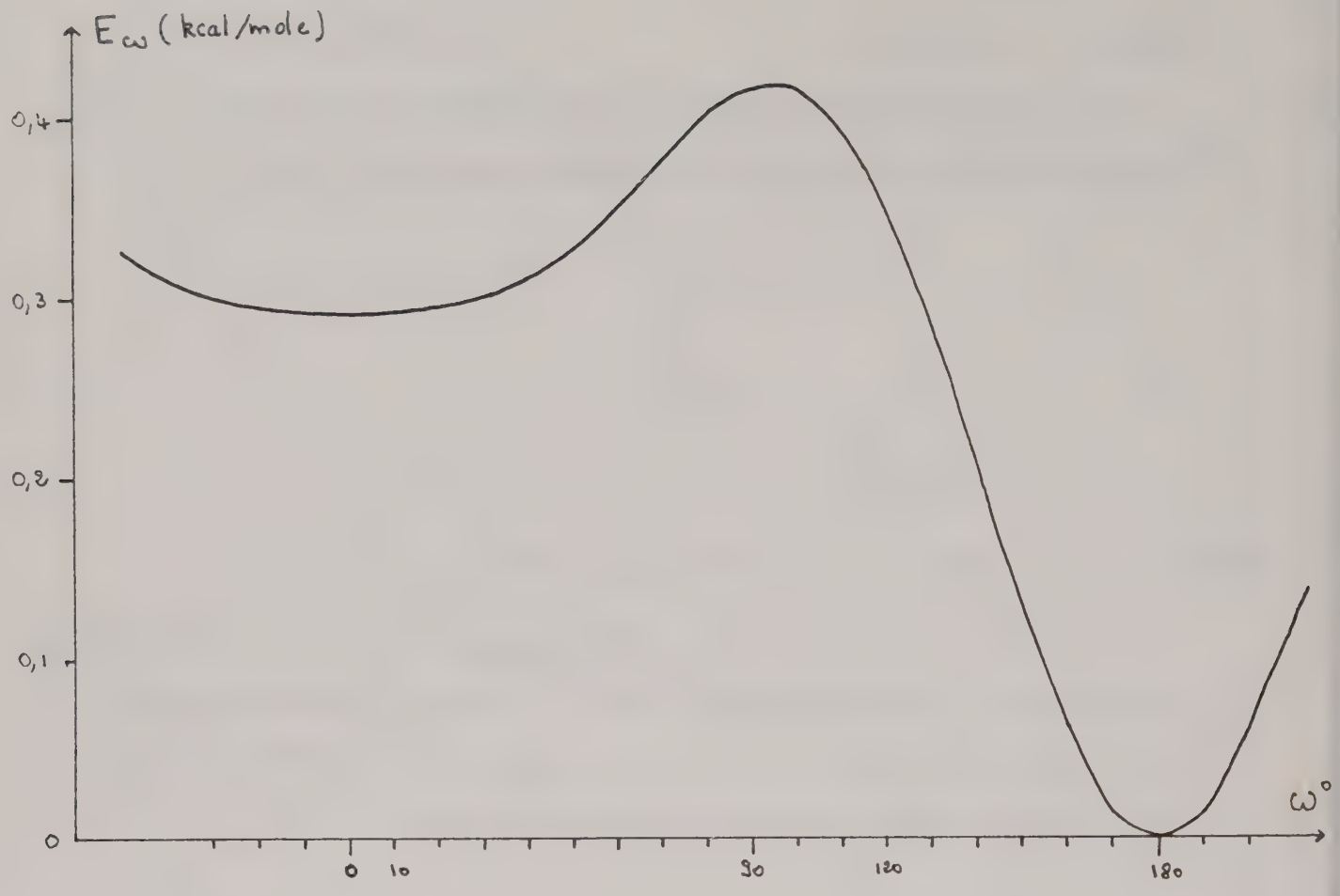


Figure 12

1 - 2 . 4 Les interactions de VAN DER WAALS

L'énergie due aux interactions de VAN DER WAALS entre deux atomes est représentée par une fonction de HILL :

$$E_{VdW} = \varepsilon \left[- c_1 \left(\frac{r^\star}{r} \right)^6 + c_2 \exp \left(- c_3 \frac{r}{r^\star} \right) \right]$$

où ε est un terme d'énergie, r la distance entre deux atomes et $r^\star$ la somme de leur rayon de VAN DER WAALS .

Cette expression comporte une partie répulsive en $1/r^6$ et une partie attractive de type exponentiel .

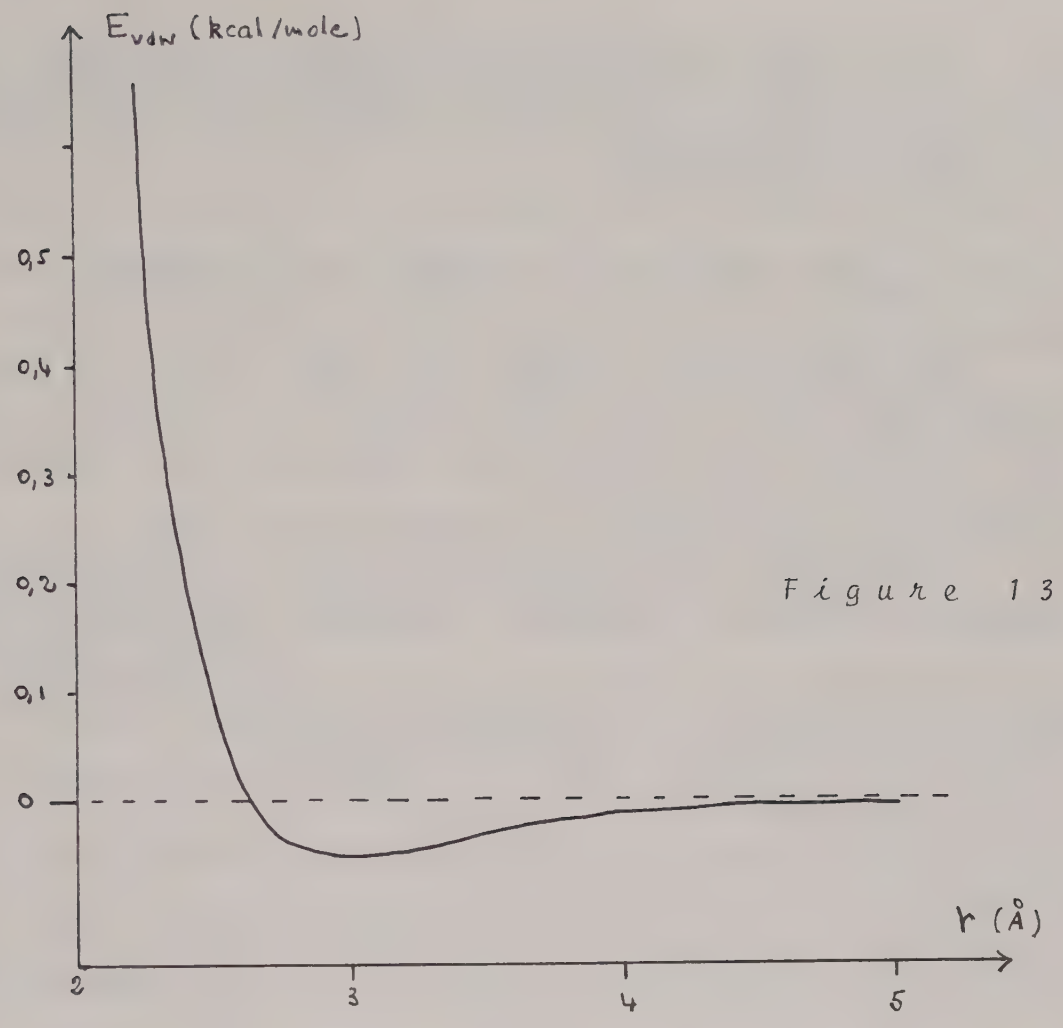


Figure 13

Les interactions de VAN DER WAALS entre deux atomes liés ou deux atomes liés à un atome commun (interaction 1-2 ou 1-3) sont déjà prises en compte dans les termes de stretching et de bending et n'apparaissent pas dans les calculs.

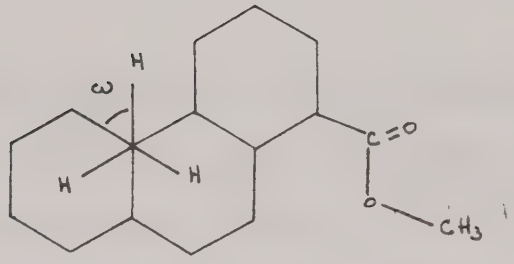
Les interactions de type 1-4 dépendent pour l'essentiel de l'angle dièdre ω introduit ci-dessus et induisent des termes énergétiques comparables aux termes de torsion . Ces interactions recevront par la suite l'appellation "VAN DER WAALS autres" . Les interactions de VAN DER WAALS entre atomes séparés par plus de deux atomes sont donc les seules à rendre compte des effets stériques au sens habituel . Les phénomènes de répulsion entre deux hydrogènes étant les plus fréquemment observés, nous donnons ici l'allure de la courbe $E_{VdW} = f(r)$ pour une interaction H-H .

2 - APPLICATION A L'ETUDE DE LA GEOMETRIE D'UNE MOLECULE DANS UN ETAT DE TRANSITION

2 - 1 . Calcul de la barrière de rotation d'un groupe méthyle

Nous avons appliqué la méthode d'un champ de forces à la détermination des barrières de rotation des méthyles axiaux dans les produits tricycliques Q A B C, T B C, T A B, etc...

L'énergie dans l'état fondamental est tout d'abord calculée par le programme de minimisation d'ALLINGER . On effectue la rotation du méthyle en faisant varier, à partir de la géométrie d'énergie minimale, l'angle dièdre ω entre un hydrogène du méthyle et un carbone du squelette .



Pour chaque valeur d'ω on effectue une minimisation et l'on obtient une courbe $E = f(\omega)$ qui passe par un maximum correspondant à l'état de transition de la molécule lors de la rotation du méthyle considéré .

La barrière de rotation est alors déterminée comme :

$$\Delta E = E_{max} - E_o$$

2 - 2 . Analyse de la géométrie de l'état de transition

Nous avons obtenu des valeurs très différentes pour les barrières de rotation de méthyles a priori équivalents . Ces différences ne peuvent s'expliquer que par la déformation de la molécule dans les divers états de transition .

En effet, les interactions de VAN DER WAALS varient avec la puissance 6ème de la distance inter-atomique, tandis que les termes "mécaniques" de bending, stretching ou torsion présentent des variations plus douces en r^2 ou θ^2 ou cos ω . La molécule a alors tendance à se déformer (stretching, bending, torsion) pour éviter une augmentation considérable des termes d'interaction de VAN DER WAALS stériques .

Il convient également de remarquer que plus la molécule est déformée, plus les déformations ultérieures sont significatives en termes d'énergie . On observe par exemple sur la Figure 14 qu'une variation de 20° autour de $\omega = 0°$ provoque une différence d'énergie de 0,01 kcal, tandis que la même variation autour de $\omega_2 = 120°$ provoque une différence de 0,20 kcal .

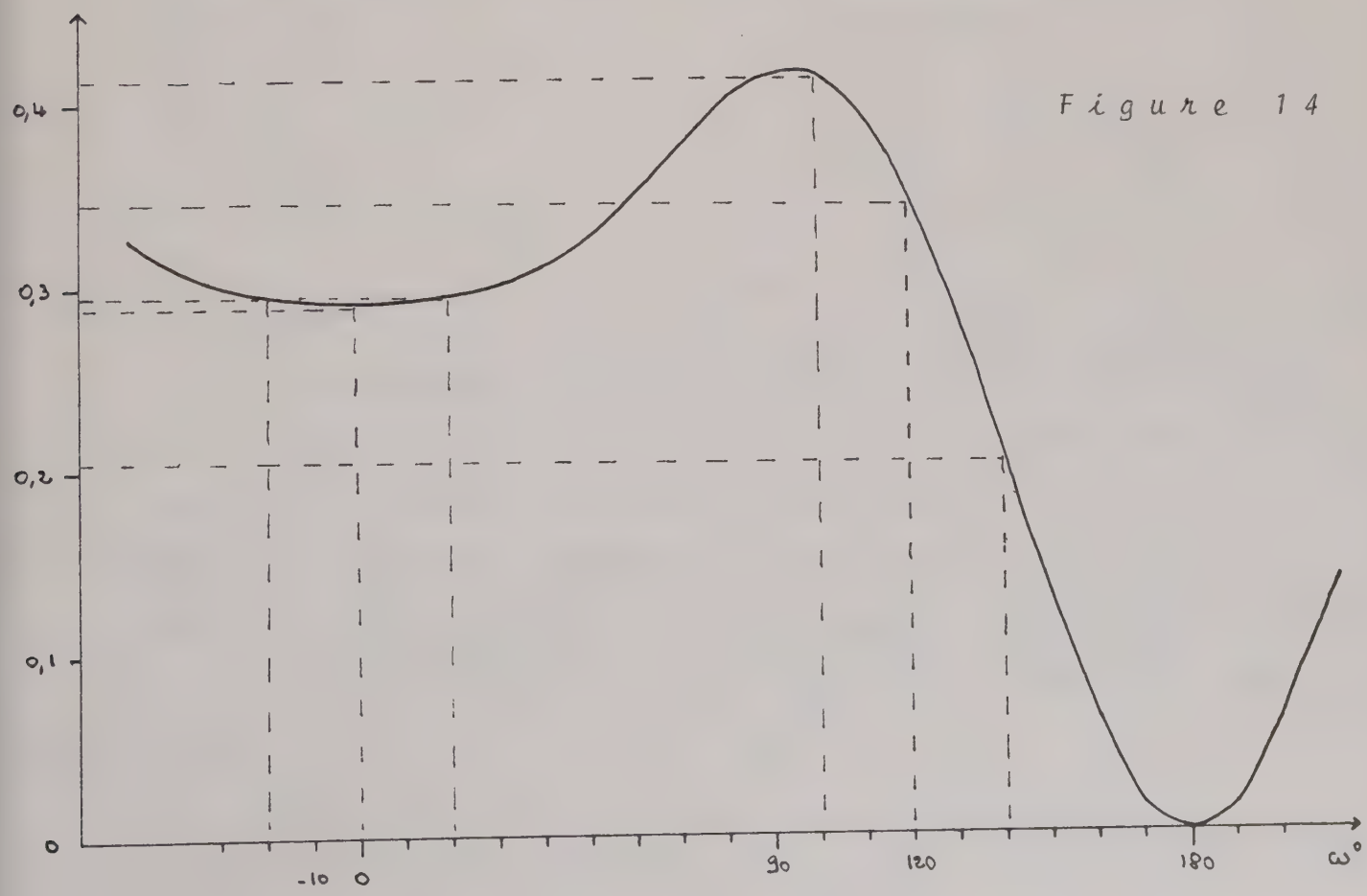


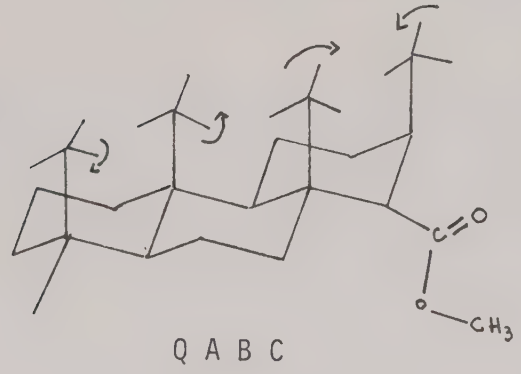
Figure 14

Compte tenu de ces remarques préliminaires, nous avons pu par analyse détaillée des contributions à l'énergie de la molécule des différents types d'interactions en présence, expliquer les anomalies observées lors du calcul des barrières de rotation .

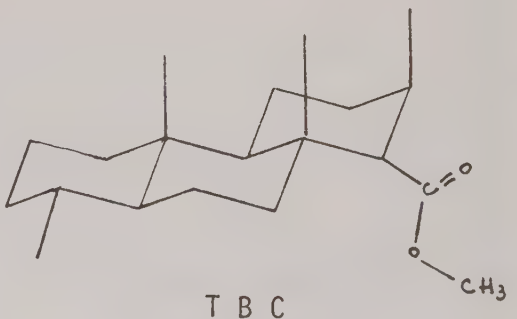
3 - STRATEGIE DE NOTRE ETUDE

Nous disposions, par voie de synthèse, des quatre produits Q A B C, T B C, T A B et D B comportant sur un même squelette tricyclique rigide des méthyles axiaux ayant une position et un nombre d'interactions diaxiales différents .

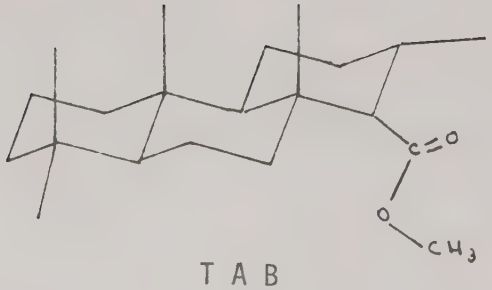
Nous escomptions, a priori, que deux méthyles ayant le même nombre d'interactions avec des groupements voisins aient la même barrière de rotation ; il était d'autre part loisible de penser que lors de sa rotation, un méthyle aurait un effet d'engrenage sur les groupes voisins :



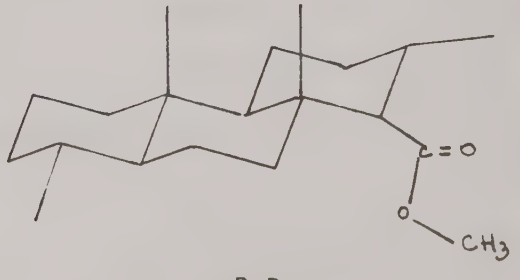
Q A B C



T B C

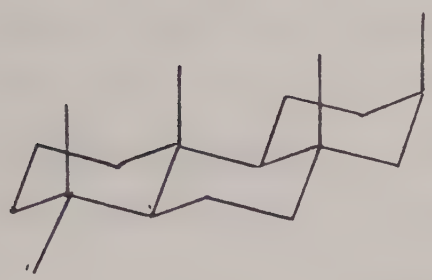


T A B

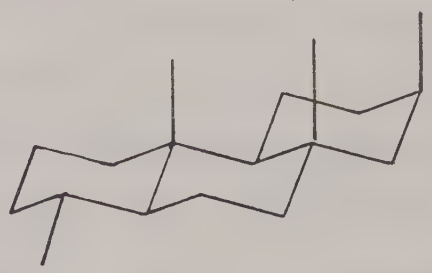


D B

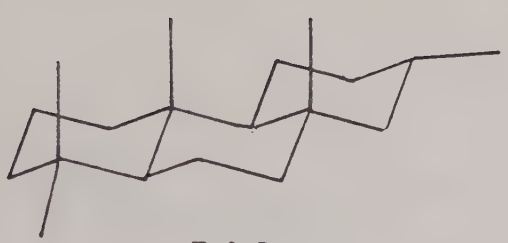
En vue d'étudier les interactions diaxiales entre ces groupes méthyles, nous avons tout d'abord appliqué la méthode du champ de forces aux modèles Q A B C_{nu}, T B C_{nu}, T A B_{nu} et D B_{nu}, de même structure que les produits synthétisés, mais dénués de la fonction ester en C_{14} .



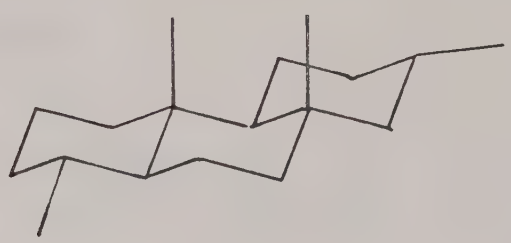
Q A B C nu



T B C nu



T A B nu

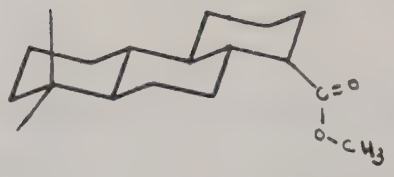


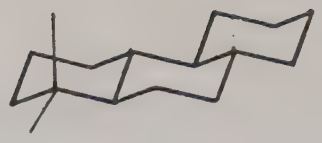
D B nu

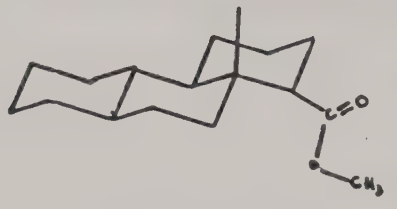
Nous avons également assorti nos modèles de composés possédant le même squelette formé de trois cycles A, B, C, avec et sans fonction ester, mais n'ayant qu'un seul méthyle axial sur les sites étudiés . Nous pouvions ainsi comparer le comportement d'un méthyle sans interaction diaxiale à celui d'un méthyle à la même position mais interagissant avec un nombre variable de voisins .

Le Tableau V page 88 résume les appellations et formules des modèles étudiés .

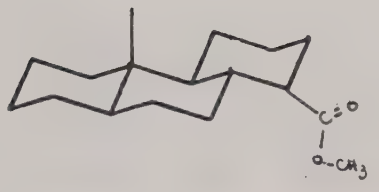
Tableau V

PPGMe 4 : 

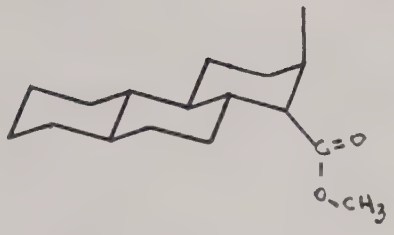
PPGMe 4 $_{nu}$: 

PPMe 8 : 

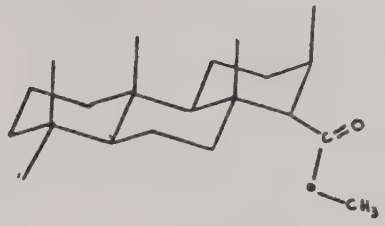
PPMe 8 $_{nu}$:

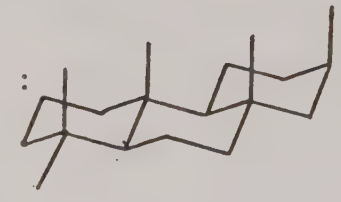
PPMe 10 : 

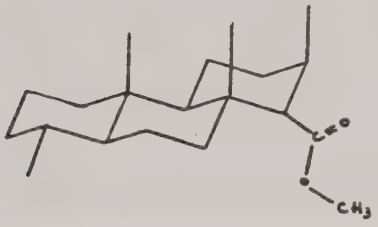
PPMe 10 $_{nu}$:

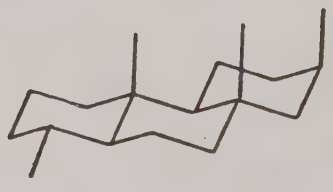
PPMe 13 : 

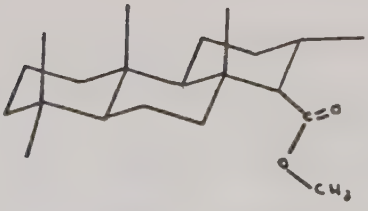
PPMe 13 $_{nu}$:

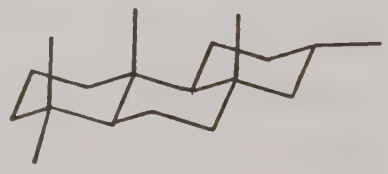
Q A B C 

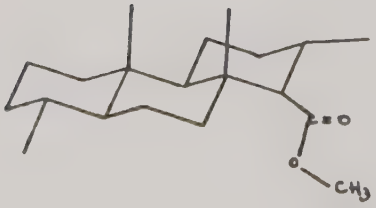
Q A B C$_{nu}$: 

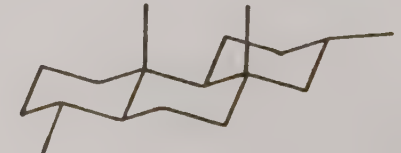
T B C 

T B C$_{nu}$: 

T A B 

T A B$_{nu}$: 

D B 

D B$_{nu}$ 

Le groupement ester pouvant présenter plusieurs minima locaux lors de sa rotation autour de la liaison C_{14}-C_{20}, nous avons été amenés, après une première minimisation, à lui faire effectuer une rotation de 360° pour déterminer avec sûreté l'état fondamental .

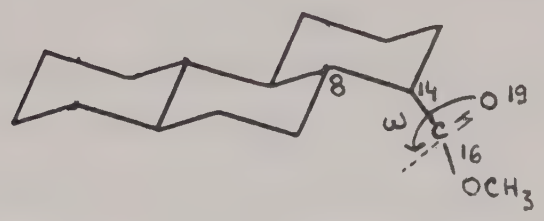
Dans un premier temps, nous allons nous intéresser au comportement du groupement ester dans les produits étudiés . Cette précaution étant prise, nous analyserons en détail les déformations géométriques responsables des variations les plus inattendues des valeurs des barrières de rotation . Une étude exhaustive de ces phénomènes s'avérerait en effet fastidieuse et d'intérêt médiocre .

Une étude de corrélation avec les résultats du calcul des constantes de diffusion des méthyles présenté dans le chapitre précédent formera la dernière partie de ce travail .

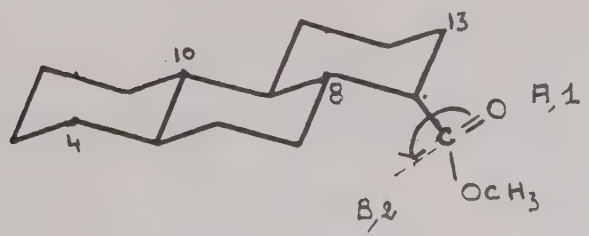
C H A P I T R E V I

ETUDE DU COMPORTEMENT DU GROUPE ESTER

Dans un premier temps nous avons déterminé la position du groupe ester conduisant à la conformation la plus stable dans l'état fondamental . Nous avons ensuite effectué une rotation de 180° de l'angle dièdre 8-14-16-19 pour repérer le second minimum local de l'énergie :



Nous avons appelé A et B les deux conformations des modèles PPGMe 4, PPMe 8, PPMe 10 et PPMe 13, 1 et 2 les conformations des composés Q A B C, T B C, T A B et D B . Sur chacune de ces 16 conformations, nous avons calculé les barrières de rotation des méthyles en positions 4, 8, 10 et 13 :



Les résultats obtenus sont consignés dans le Tableau VI . Nous avons reporté dans la première colonne les différences d'énergie dans l'état fondamental, et dans les colonnes suivantes, les différences de valeur pour les barrières de rotation . Les valeurs sont données en kcal/mole .

◆ La présence d'un méthyle en 8 ou en 13 accroît la différence d'énergie entre les deux conformations à l'état fondamental :

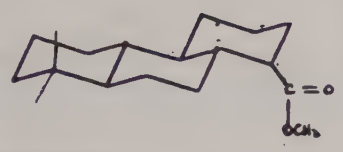
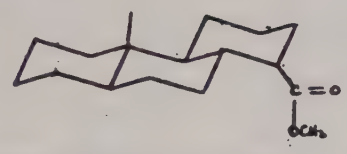
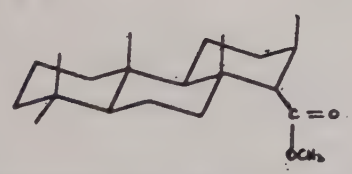
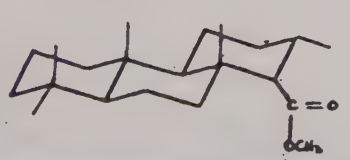
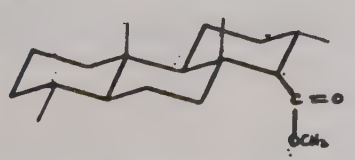
- 2,20 kcal/mole pour Q A B C
  0,68 kcal/mole pour T A B
- 0,69 kcal/mole pour PPMe 13
  0,32 kcal/mole pour PPGMe 4 .

◆ Les différences de valeur pour les barrières de rotation sont surtout importantes pour les méthyles voisins de l'ester :

- 0,99 kcal/mole pour Me 13 dans Q A B C
- 1,01 kcal/mole dans T B C
- 0,65 kcal/mole, - 0,71 kcal/mole pour Me8 dans Q A B C et T B C respectivement .

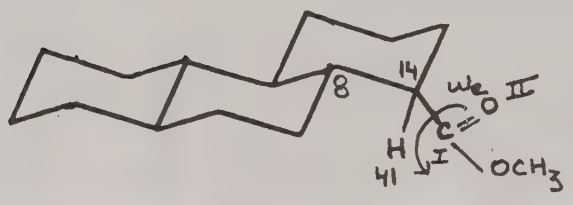
◆ Quand le Me 13 est équatorial, les différences de valeur pour la barrière de rotation du méthyle 8 sont sensiblement plus faibles (T A B, D B) que quand le Me 13 est axial (T B C, Q A B C) .

Tableau VI — Energie — Barrières de rotation

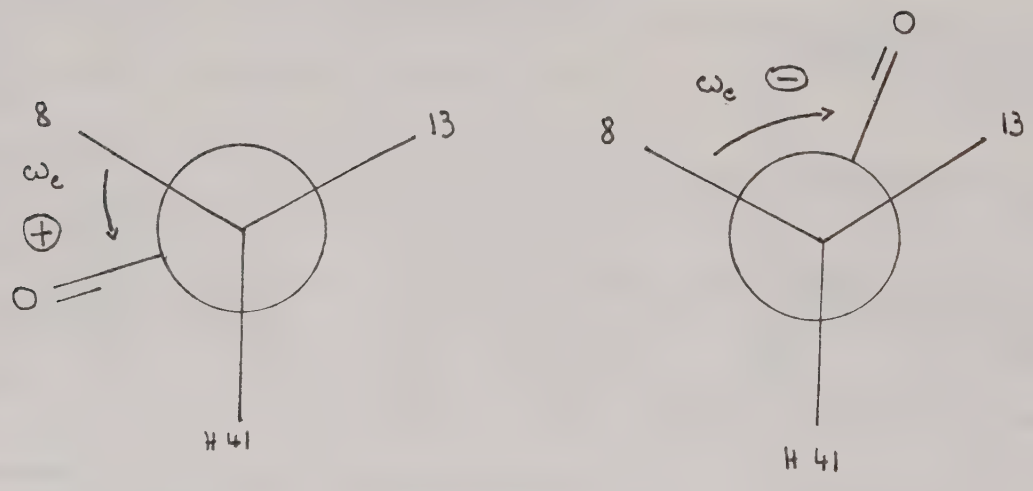
		E_o	≠ 4	≠ 8	≠ 10	≠ 13
PPGMe4 	A	29.43	3.96			
	B	29.75	3.69			
	Δ	0.32	- 0.27			
PPMe8	A	30.55		3.37		
	B	31.04		3.68		
	Δ	0.49		0.31		
PPMe10 	A	30.44			3.60	
	B	30.76			3.30	
	Δ	0.32			- 0.30	
PPMe13	B	26.75				3.22
	A	27.44				3.82
	Δ	0.69				+ 0.60
Q A B C 	1	53.85	2.74	2.24	3.02	2.66
	2	56.03	2.74	1.59	3.11	1.67
	Δ	2.18	0.00	- 0.65	0.09	- 0.99
T B C	1	47.84		2.43	2.84	2.95
	2	50.04		1.72	2.80	1.94
	Δ	2.20		- 0.71	- 0.04	- 1.01
T A B 	1	49.29	3.02	2.77	2.55	
	2	49.97	3.15	2.60	2.78	
	Δ	0.68	0.13	- 0.17	0.23	
D B 	1	43.57		2.48	2.05	
	2	44.37		2.26	2.05	
	Δ	0.80		- 0.22	0.00	

En fait, lors de la rotation d'un méthyle axial, la position du groupe ester n'est pas fixe .

Nous avons repéré sa position par l'angle dièdre ω_e que forment les plans C_{14}-C_I-O_{II} et C_8-C_{14}-C_I, le groupement -OCH_3 se plaçant toujours vers l'extérieur de la molécule :

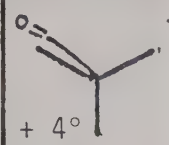
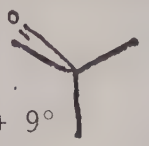
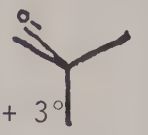
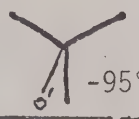
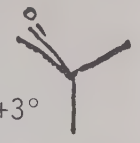
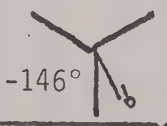
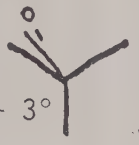
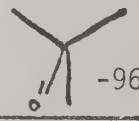
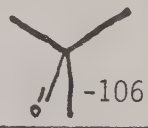
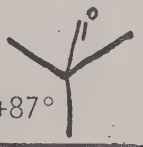
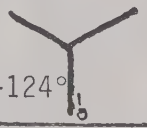
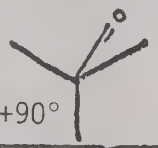
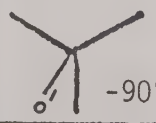
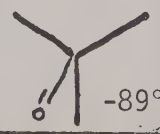
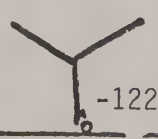
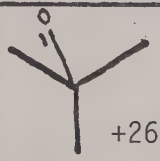
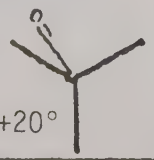
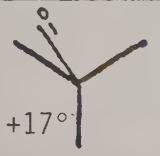
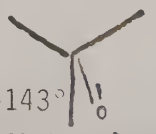


Nous avons représenté la configuration du carbonyle $C_I = O_{II}$. projection de NEWMAN :



Les résultats obtenus sont résumés dans le Tableau VII . Dans la configuration la plus stable de l'ester, (noté ★), on observe des variations très faibles pour ω_e : 5° au maximum lors de la rotation du méthyle 8 dans Q A B C

Tableau VII

	E_o		≠ 4		≠ 8		≠ 10		≠ 13	
	+ stable ★	- stable	★	-	★	-	★	-	★	-
A B C	 + 4°	-144°	+ 4°	-144°	 + 9°	-146°	+ 3°	-142°	 + 3°	-90°
A B	+85°	-96°	+88°	 -95°	+82°	-106°	+88°	-94°		
B C	 +3°	-143°			+ 8°	 -146°	 + 3°	-142°	+ 1°	- 89°
B	+87°	 -96°			+82°	 -106°	 +87°			
Me 4	 -124°	+65°	-123°	+26°						
Me 8	 +90°	 -90°			+89°	 -89°				
Me 10	-123°	+64°					 -122°	 +26°		
Me 13	 +20°	-144°							 +17°	 -143°

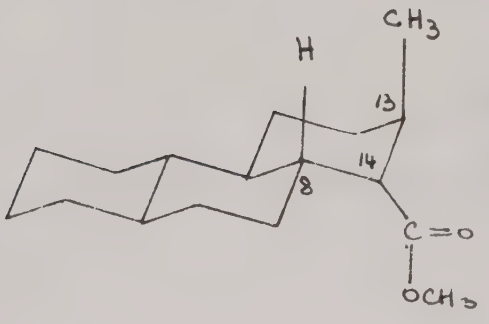
T A B, T B C et D B . Dans la configuration la moins stable, en revanche, on note des variations bien plus importantes :

53° pour T B C lors de la rotation du méthyle 13

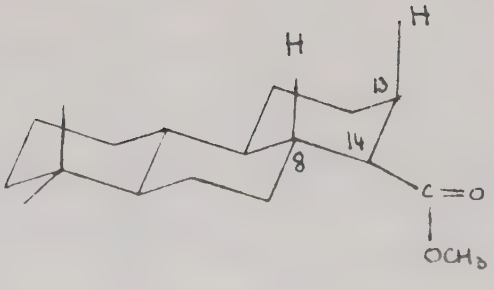
52° pour Q A B C " " "

30° pour PPGMe 4 lors de la rotation du méthyle 4 pourtant fort éloigné du groupe ester .

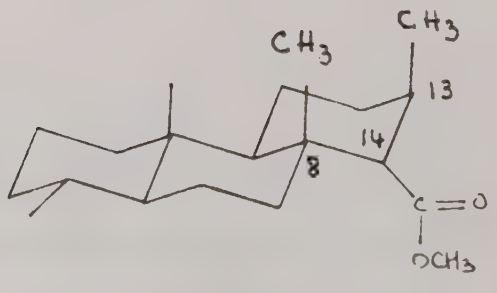
Redoutant alors que des interactions aussi lointaines rendent inutilisables les données que nous avions obtenues par ailleurs, nous avons établi les courbes d'énergie au cours d'une rotation de 360° du groupe ester dans l'état fondamental quant à la rotation des méthyles axiaux . L'allure des courbes $E = f(\omega_e)$ est représentée sur les Figures 15, 16, 17 pour les trois produits PPMe 13, PPGMe 4 et T B C présentant des environnements caractéristiques (symétriques et dissymétrique en C_8 et C_{13}) du site C_{14} :



PPMe 13



PPG Me 4



T B C

◆ Lorsque les substituants en C_8 et C_{13} sont différents (PPMe 13) la courbe $E = f(\omega_e)$ ne présente que deux minima locaux . Les deux puits énergétiques correspondant à PPMe 13 A et PPMe 13 B sont suffisamment profonds pour assurer l'unicité de la conformation la plus stable .

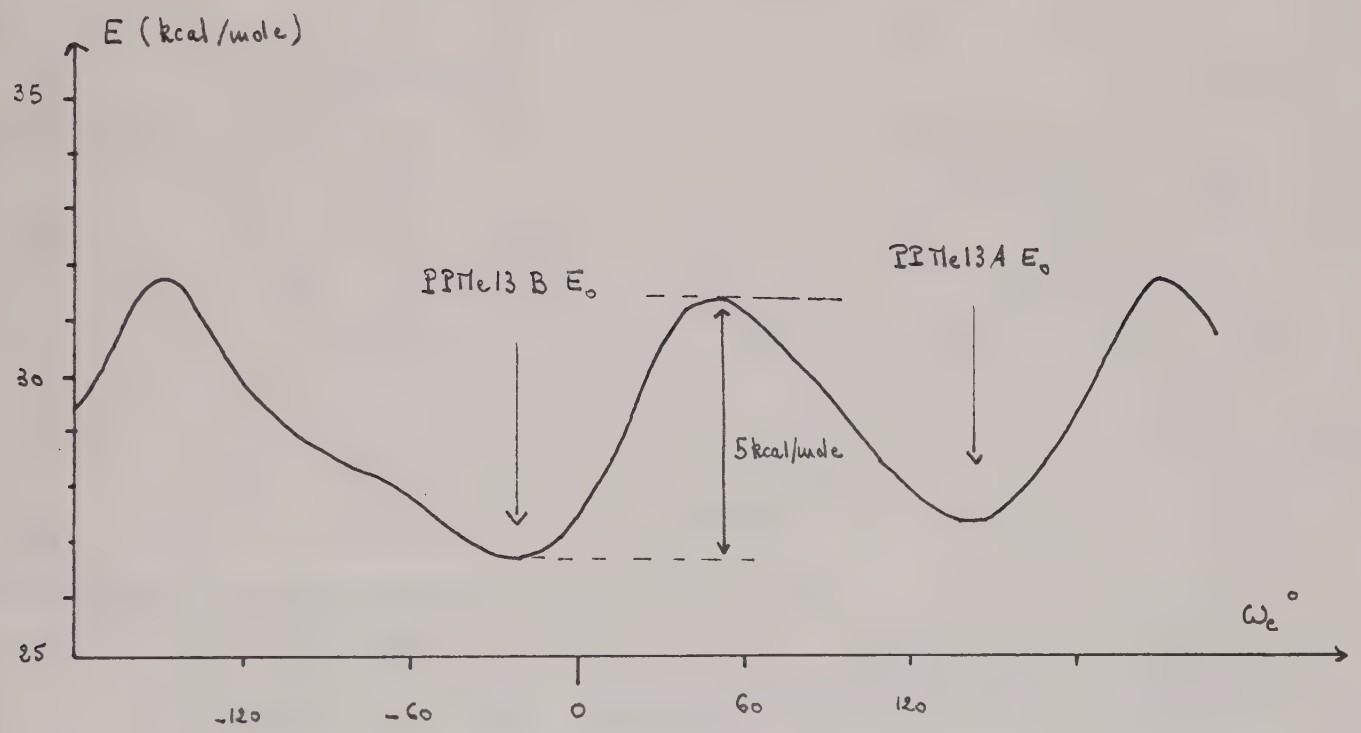


Figure 15

◆ Lorsque les carbones 8 et 13 portent chacun un hydrogène axial (PPGMe 4) le puits d'énergie correspondant à la conformation la moins stable B, se dédouble . La différence d'énergie entre les deux nouveaux minima n'est que de 0,3 kcal/mole, cette valeur étant celle de la barrière de rotation du méthyle axial (3,69 kcal/mole), la position de l'ester ne peut être fixée à l'intérieur d'une plage de

60° dans la conformation B .

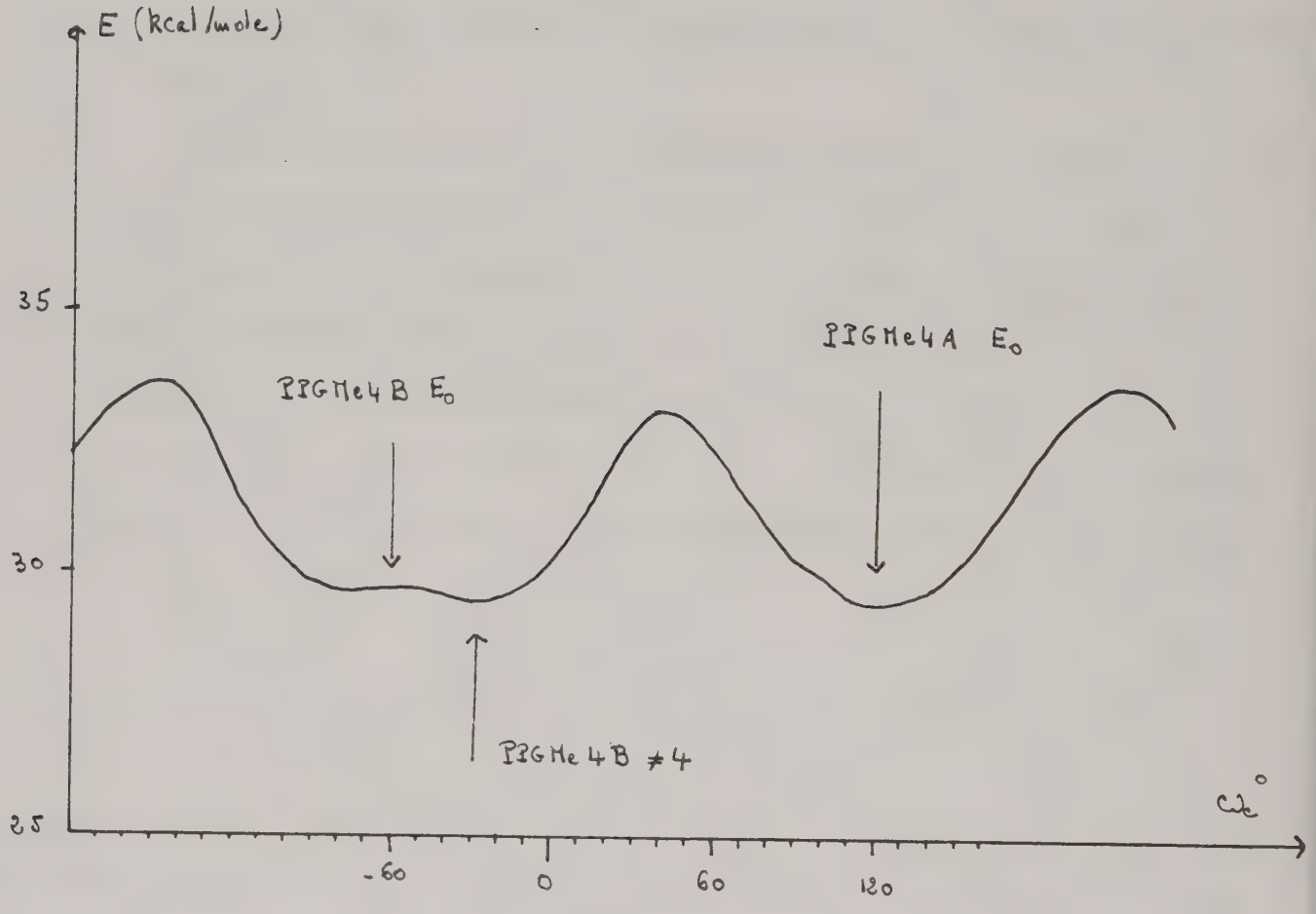


Figure 16

Le même phénomène est observé pour la conformation 2 de T B C qui comporte deux méthyles axiaux en positions 8 et 13 . La barrière entre les deux minima de T B C 2 est de 0,4 kcal/mole . Dans sa conformation 1, la plus stable, on remarque également la présence de deux minima séparés par une barrière de 1,3 kcal/mole .

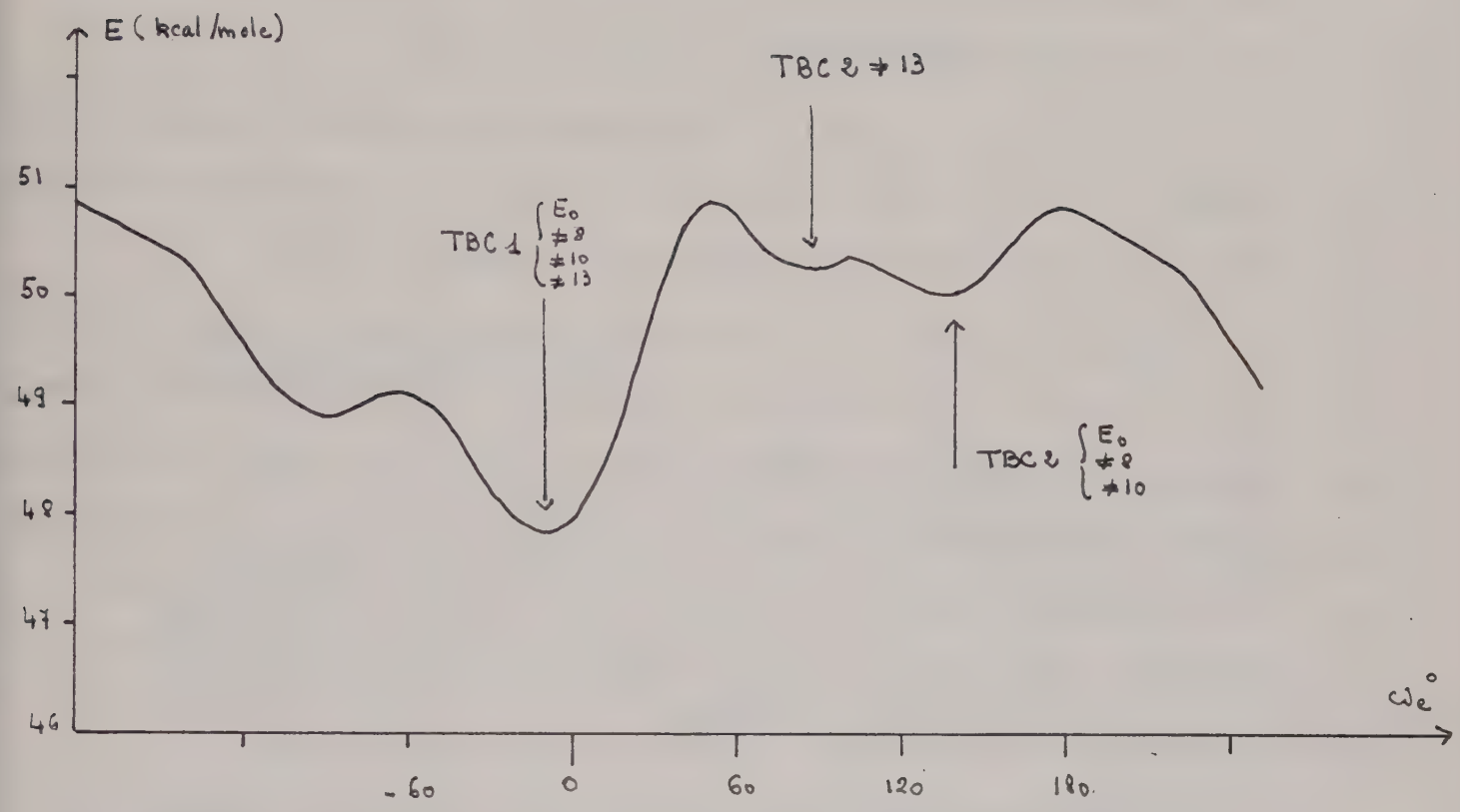


Figure 17

En conséquence, nous pouvons donc affirmer les résultats suivants :

◆ De manière générale, la position de l'ester dans les produits étudiés dépend surtout de la configuration des carbones 8 et 13 . En projection de NEWMAN, la liaison C=O n'éclipse pas forcément une liaison C-C du squelette .

◆ Considérant l'allure des puits de potentiel correspondant aux conformations les plus stables, les faibles variations de ω_e remarquées lors de la rotation des méthyles axiaux en C_8 ou C_{13} ne peuvent être dues qu'aux interactions de l'ester avec ces derniers et rentrent dans le cadre de notre étude . Elles seront analysées plus précisément dans le chapitre suivant .

◆ Les valeurs observées pour les barrières de rotation des méthyles en 8 et 13 dans les deux conformations 1 et 2 de T B C sont très différentes . Il en est de même pour Q A B C où l'environnement de l'ester est également symétrique . Dans la conformation la moins stable, 2, ce dernier peut bouger de 60° lors de la rotation d'un méthyle .

◆ Pour Q A B C et T B C, la différence d'énergie entre les états fondamentaux 1 et 2 est de l'ordre de 2,2 kcal/mole . On peut donc estimer suffisant le calcul des barrières, effectué dans la configuration 1 .

◆ Pour T A B et D B, la différence d'énergie entre les états 1 et 2 est de l'ordre de 0,7-0,8 kcal/mole . Cependant, la barrière énergétique entre ces deux états doit être du même ordre que pour PPMe 13, à savoir de 5 kcal/mole puisque l'environnement de l'ester y est identique . En outre, les différences de valeur pour les barrières de rotation entre les deux conformations sont minimes (< 0,23 kcal/mole) . Le calcul des barrières dans la configuration 1 a donc été estimé également suffisant .

L'étude des déformations moléculaires dans les états de transition des méthyles 15, 16, 17 et 18 sera donc effectuée sur les géométries PPGMe 4 A, PPMe 8 A, PPMe 10 A, PPMe 13 B, Q A B C 1, T B C 1, T A B 1 et D B 1 . Les méthyles 15 en C_{13}, 16 en C_8, 17 en C_{10}, 18 en C_4 seront mentionnés par la suite comme Me 13, Me 8, Me 10, Me 4 pour une meilleure appréhension de la géométrie d'ensemble de la molécule .

C H A P I T R E V I I

ANALYSE DES INTERACTIONS

1 - I N T R O D U C T I O N

Nous avons confronté les résultats obtenus pour les produits avec ester à ceux obtenus pour les produits nus . Nous nous sommes particulièrement intéressés aux méthyles en C_8 et C_{10} (Me 8 et Me 10) qui présentent le plus grand nombre de combinaisons possibles d'interactions diaxiales (voir Tableau VIII) .

Des différences significatives de valeur pour les barrières de rotation entre les produits nus et les produits avec ester sont apparues pour le méthyle 16 en C_8 (Me 8) .

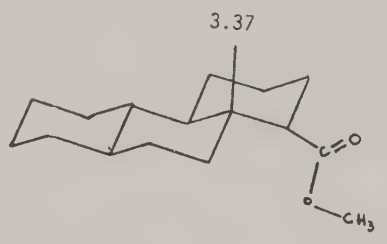
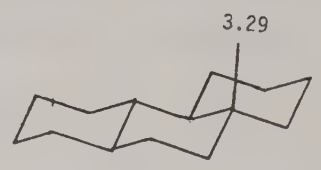
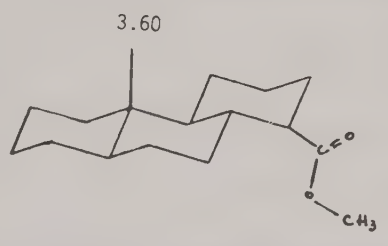
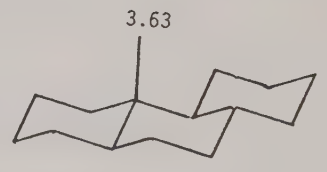
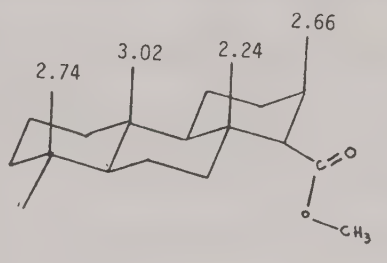
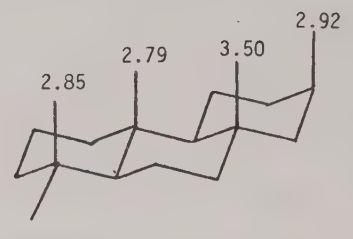
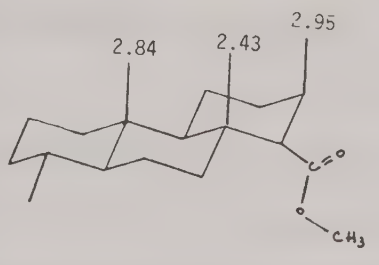
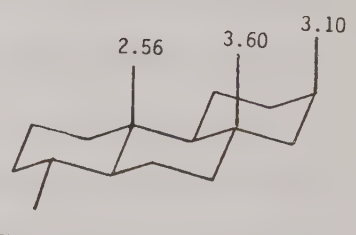
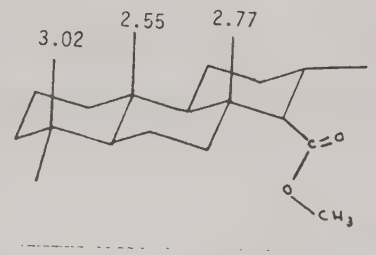
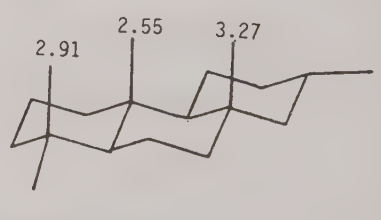
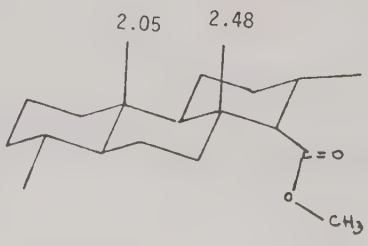
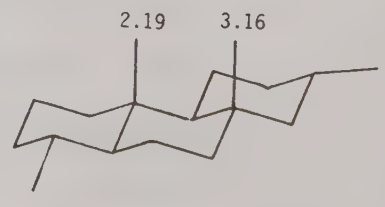
Dans les cas où les valeurs des barrières sont très proches, nous avons vérifié que les géométries dans les états fondamentaux et de transition des produits étaient comparables,voire identiques . Nous n'en ferons donc pas une étude détaillée .

Nous prendrons comme exemples significatifs l'évolution du méthyle 17 en C_{10} (Me 10) :

- sans interaction diaxiale : PPMe 10
- une interaction diaxiale : D B
- deux interactions diaxiales : T B C, T A B
- deux interactions diaxiales + une interaction entre méthyles voisins : Q A B C .

Tableau VIII

(Barrières de rotation en kcal/mole)

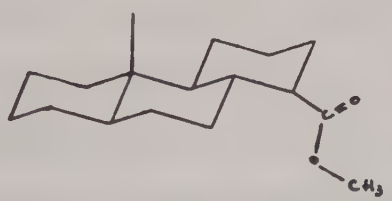
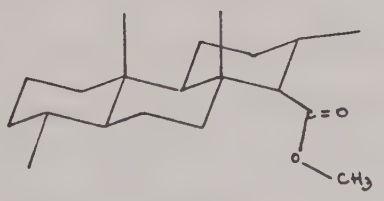
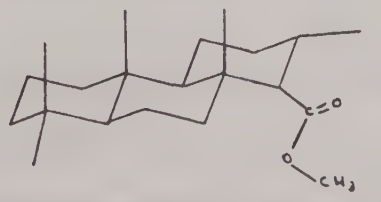
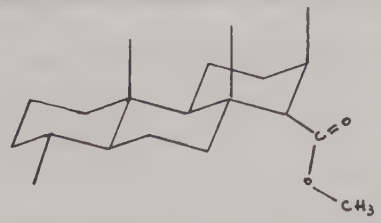
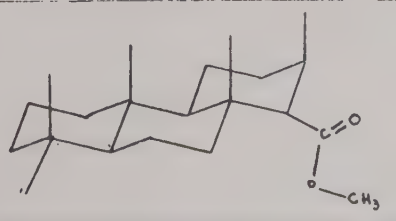
PPMe 8		PPMe 8 nu	
PPMe 10		PPMe 10 nu	
Q A B C		Q A B C nu	
T B C		T B C nu	
T A B		T A B nu	
D B		D B nu	

Nous la comparerons en certains points à celle du méthyle 16 en C_8 :

- sans interaction diaxiale : PPMe 8
- une interaction diaxiale : D B
- deux interactions diaxiales : T B C, T A B
- deux interactions diaxiales + une interaction entre méthyles voisins : Q A B C .

La contribution du groupement ester à la barrière de rotation du Me 8 sera analysée par comparaison entre Q A B C et Q A B C_{nu} .

2 - ETUDE DU METHYLE 10

p r o d u i t	nombre d'interact.	valeur de la barrière de rotation	Identification
	0	3.60	PPMe 10
	1	2.05	D B
	2	2.55	T A B
	2	2.84	T B C
	3	3.02	Q A B C

On observe tout d'abord que la valeur de la barrière ne croît pas avec le nombre d'interactions .

2 - 1 . Comparaison entre PPMe 10 et D B

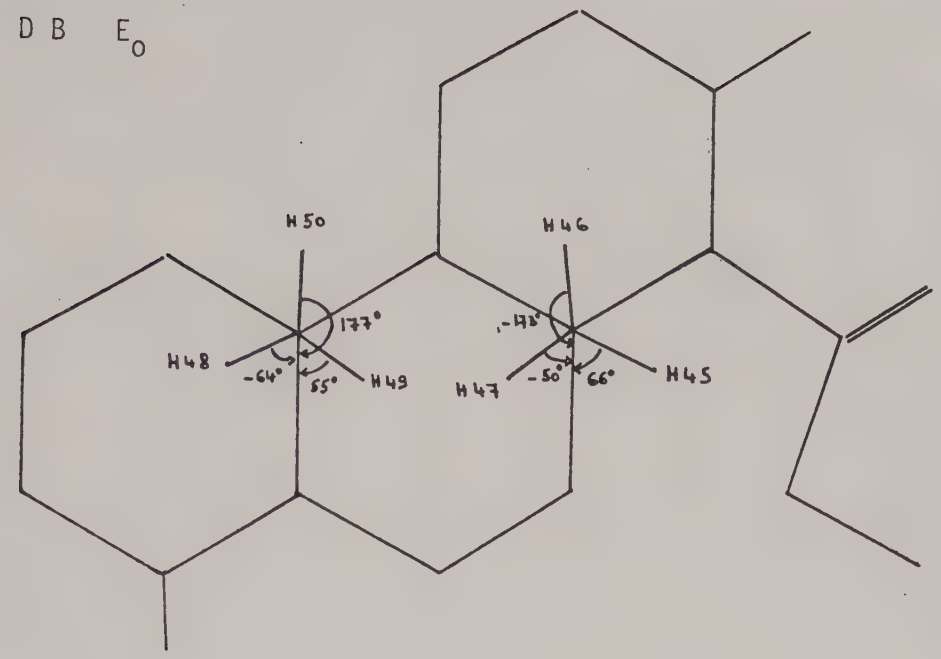
Nous avons représenté ci-après la répartition des contributions énergétiques des différents types d'interactions à la barrière de rotation de Me 10 dans PPMe 10 et D B . Les énergies sont données en kcal/mole :

barrière ≠ 10	total	stretching	bending	V.d.W aut.	V.d.W.	torsion
PPMe 10 A	3.60	0.10	0.23	0.60	0.39	2.26
D B	2.05	0.06	- 0.30	0.55	- 0.24	1.99

On note immédiatement que ce sont les termes de "bending" et de VAN DER WAALS qui sont responsables de la différence de 1,55 kcal/mole entre les deux barrières de rotation . Les termes de torsion et de VAN DER WAALS "autres" sont comparables et dus pratiquement intégralement à la rotation du Me 10 qui passe d'une position totalement décalée à une position éclipsée (voir Figures 18, 19) . La position de l'ester reste inchangée lors de la rotation du méthyle (voir Tableau VI, page 93) .

Pour expliquer les variations de - 0,30 kcal/mole pour le terme de bending et - 0,24 kcal/mole pour le terme de VAN DER WAALS dans D B, nous avons analysé les déformations liaison par liaison . Le bending est décrit sur la Figure 20 et les interactions de VAN DER WAALS sur les Figures 21, 22 .

D B E_o



D B ≠ 10

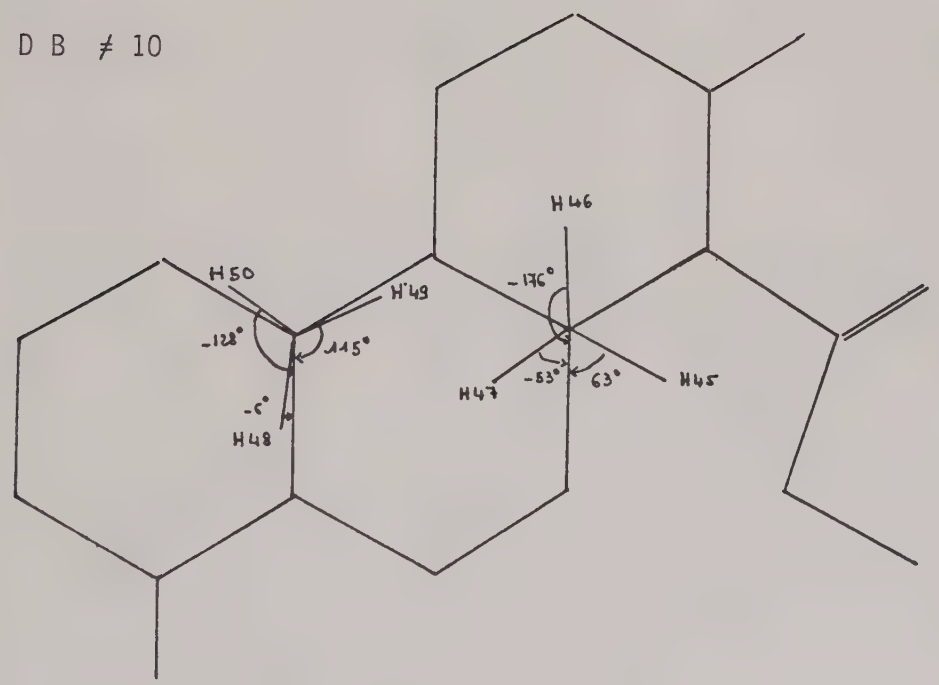
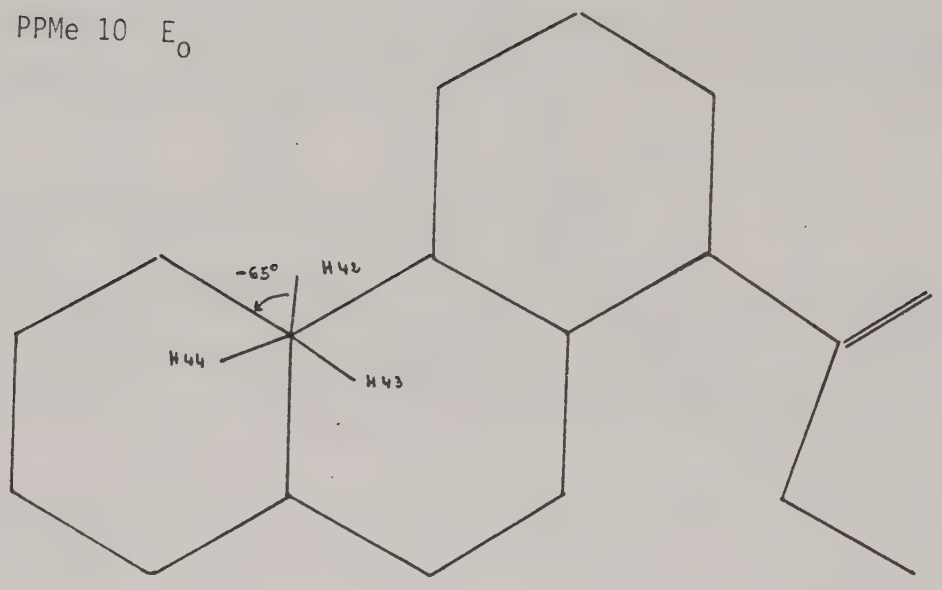


Figure 18

PPMe 10 E_o



PPMe 10 ≠ 10

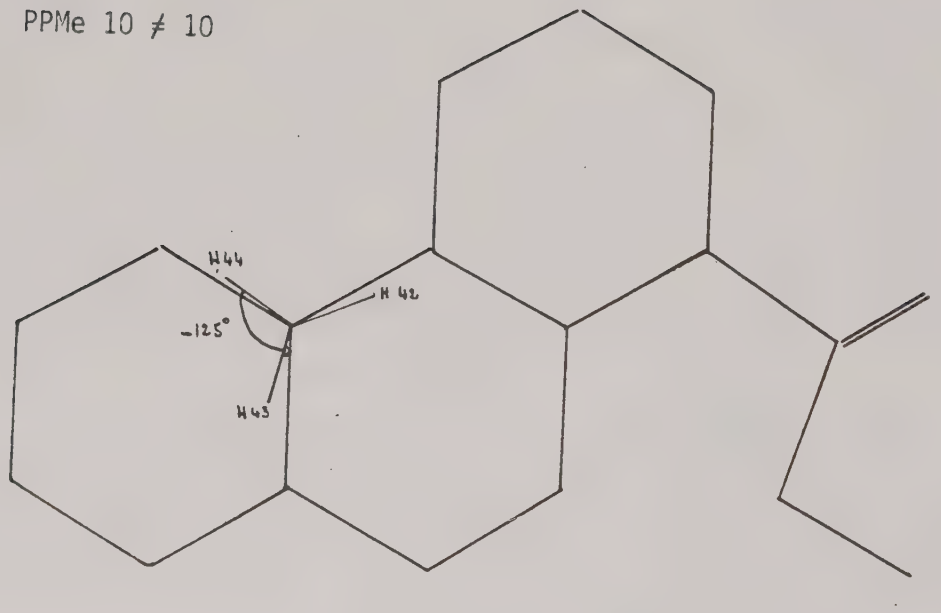
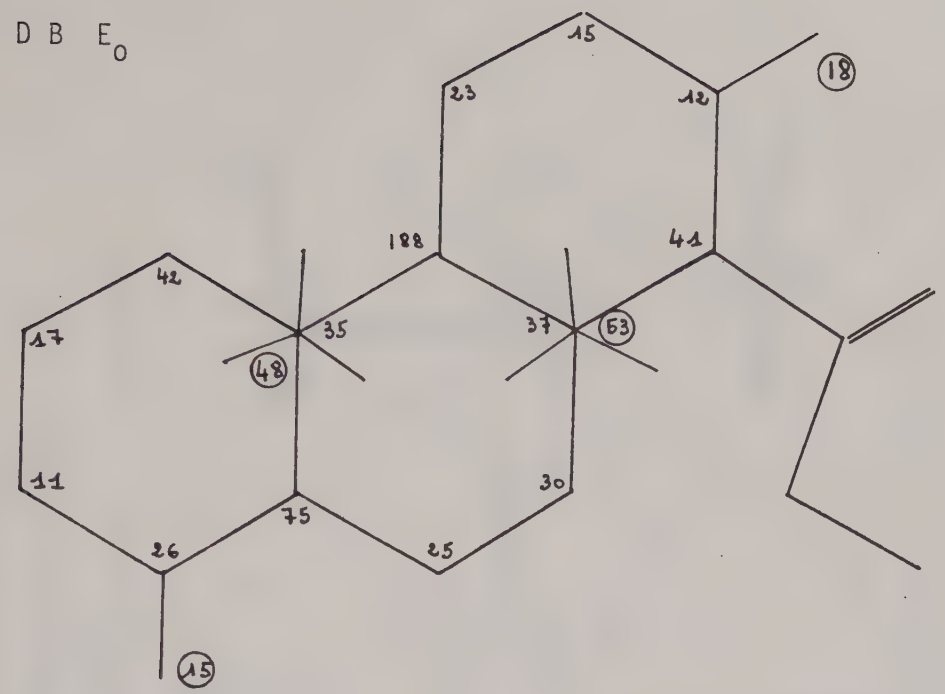
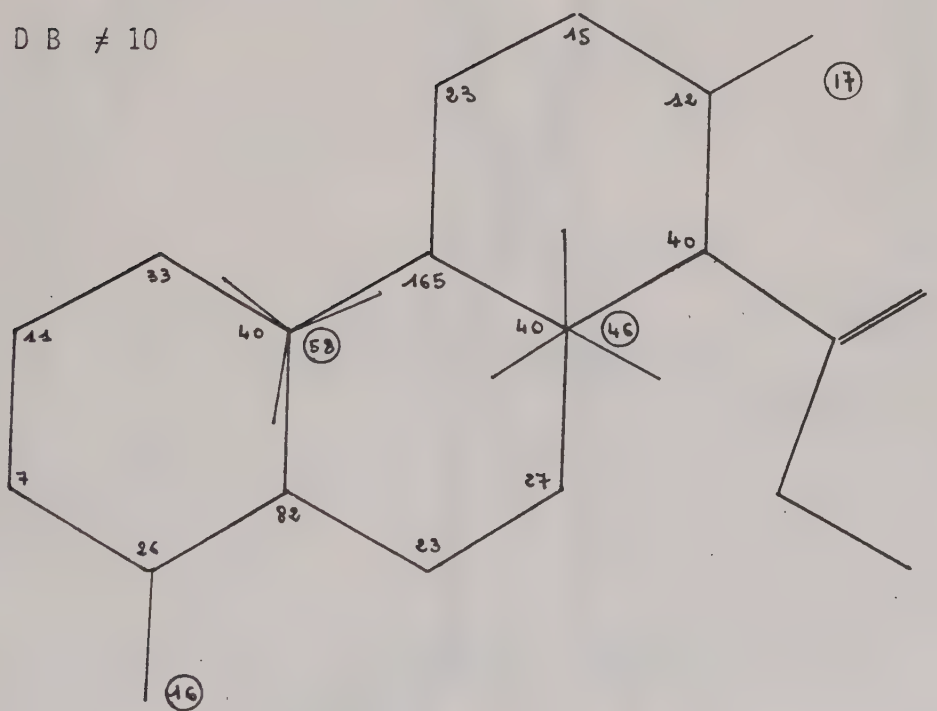


Figure 19

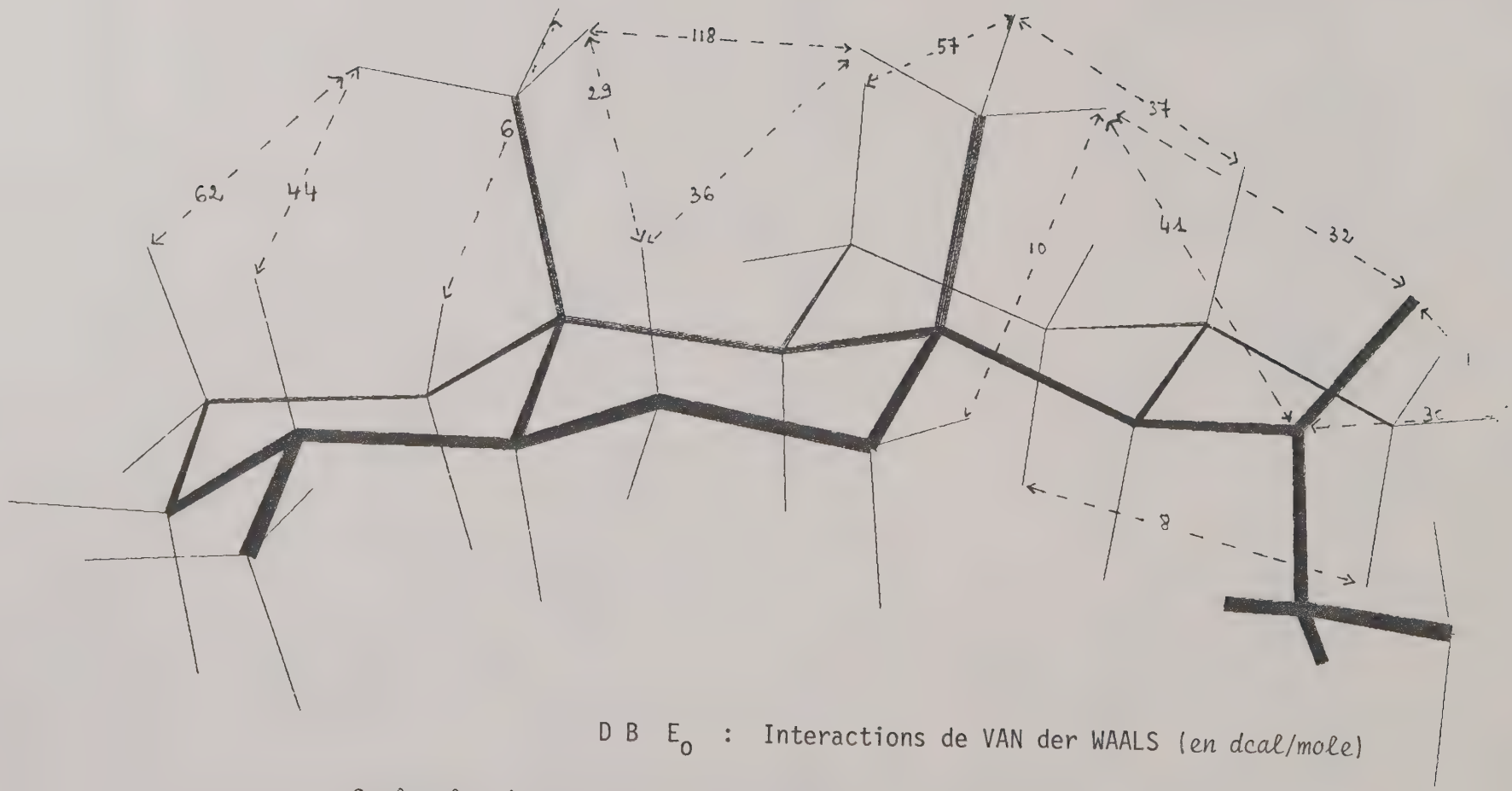




F i g u r e 2 0

Energies de bending par atome en dcal/mole .

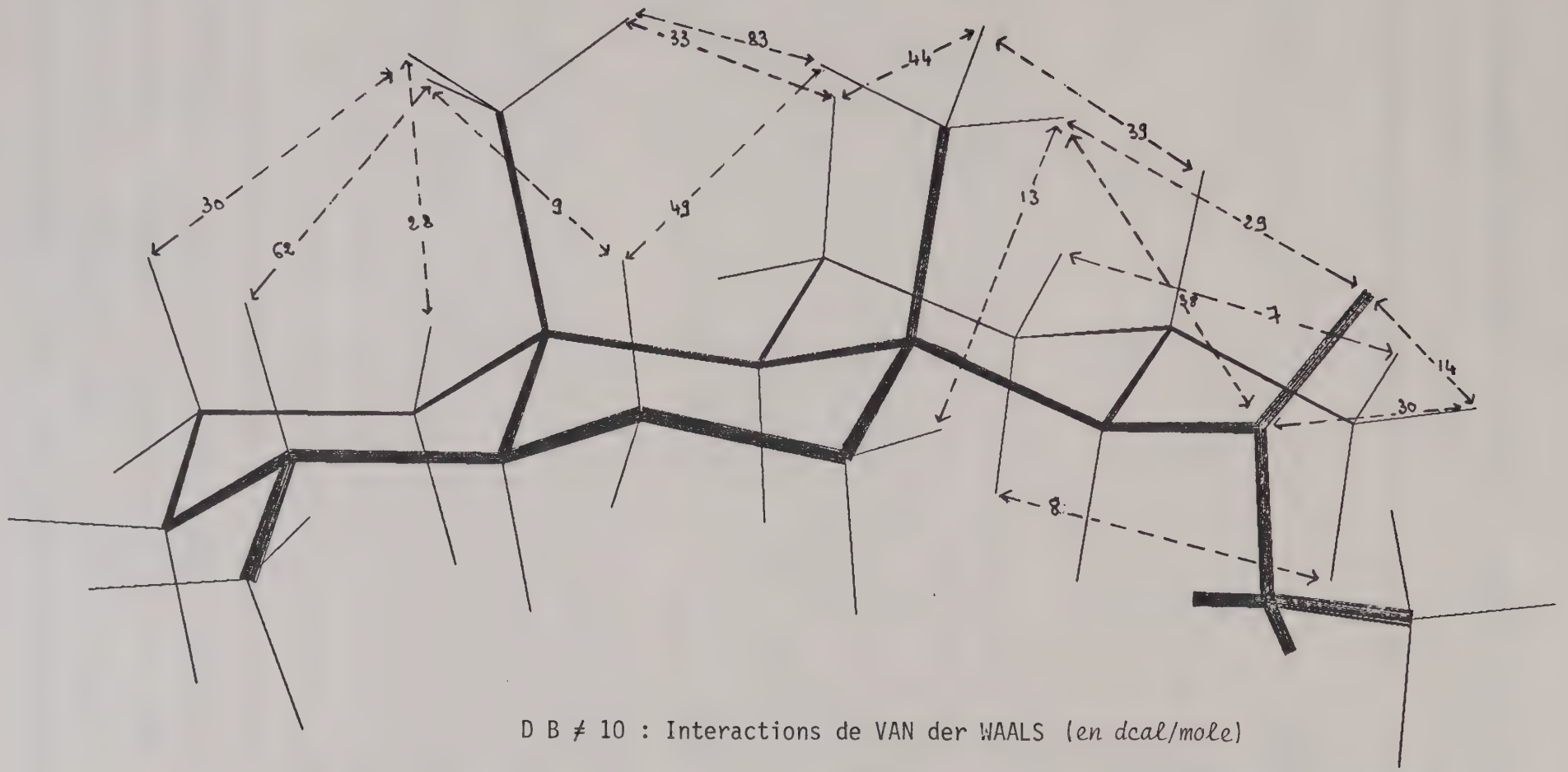
Les chiffres entourés sont relatifs aux carbones des méthyles .



D B E_o : Interactions de VAN der WAALS (en dcal/mole)

Seules les interactions des hydrogènes des méthyles avec d'autres hydrogènes ou avec le carbonyle de l'ester sont représentées .

F i g u r e 2 1



D B ≠ 10 : Interactions de VAN der WAALS (*en dcal/mole*)

Seules les interactions des hydrogènes des méthyles avec d'autres hydrogènes ou avec le carbonyle de l'ester sont représentées .

F i g u r e 2 2

L'analyse des termes de bending prouve que la déformation a lieu surtout sur le cycle A et particulièrement au niveau du carbone 9 : l'ensemble des liaisons auxquelles il participe perd 0,18 kcal/mole par déformation angulaire :

liaison	$\theta \neq 10$	θ E_o	ΔE	$\theta_o = 109.5°$
$C_8 - C_9 - C_{10}$	117.5°	118.2°	- 0.15	
$C_8 - C_9 - C_{11}$	110.5°	110.3°	+ 0.01	
$C_{10} - C_9 - C_{11}$	115.0°	115.3°	- 0.03	

Dans l'état fondamental la liaison C_8-C_9-C_{10} est déjà très déformée : Me 10 et Me 8 s'éloignent l'un de l'autre pour minimiser leurs interactions de VAN DER WAALS . Dans l'état de transition, la position éclipsée de Me 10 permet au cycle A de se "relâcher" et le terme de bending diminue . La déformation angulaire C_8-C_9-C_{10} est faible quoique significative en énergie : ceci est dû à la forme de la courbe de bending pour $\theta - \theta_o$ assez grand ; plus l'état fondamental est contraint, plus les déformations dans l'état de transition contribuent à l'énergie de la barrière .

L'analyse des interactions de VAN DER WAALS montre que la différence de - 0,24 kcal/mole dans l'état de transition est due à la diminution des interactions entre les deux méthyles axiaux Me 8 et Me 10 (- 0,08 kcal/mole) mais aussi à la diminution des interactions de Me 10 avec les hydrogènes axiaux (surtout) du cycle A : les interactions H-H entre le cycle A et le Me 10 sont moindres dans la géométrie éclipsée de ce dernier .

En conclusion, la différence spectaculaire observée entre les barrières de rotation de Me 10 dans PPMe 10 et D B est due au relâchement de VAN DER WAALS dans l'état de transition de D B . Quand Me 10 n'a pas d'interaction diaxiale avec Me 8 (PPMe 10), l'état fondamental est moins contraint et l'énergi de transition est essentiellement due à la torsion entre les positions décalée

et éclipsée du méthyle .

2 - 2 . Comparaison D B / T B C

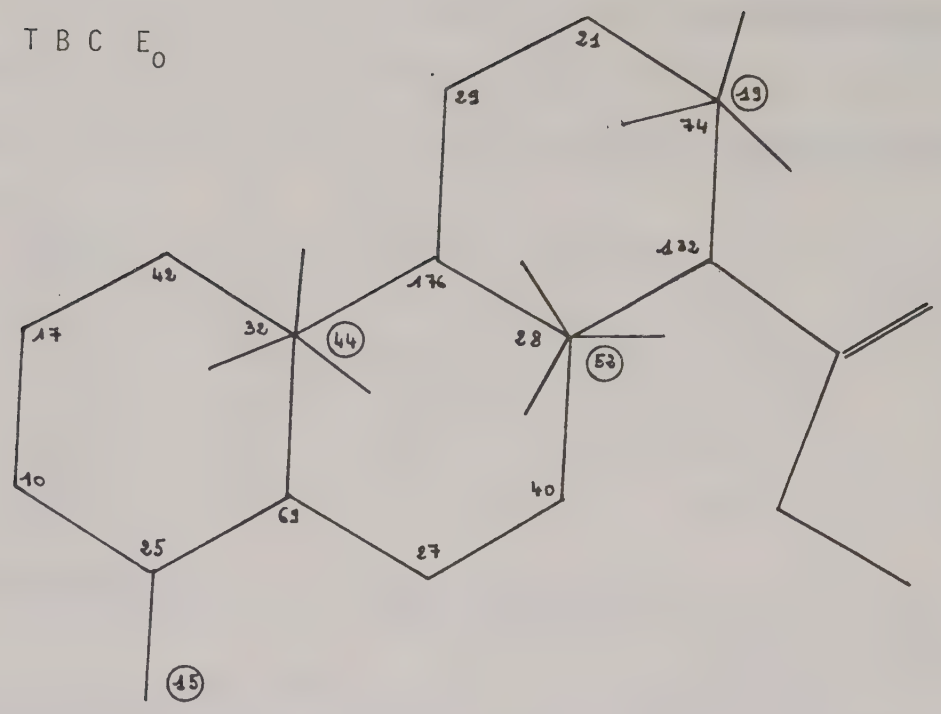
barrière ≠ 10 kcal/mole	total	stretching	bending	V.d.W.1,4	V.d.W. autres	torsion
T B C 1	2.84	0.18	0.57	0.42	0.33	1.30
D B 1	2.05	0.06	- 0.30	0.55	- 0.24	1.99
PPMe 10 A	3.60	0.10	0.23	0.60	0.39	2.26

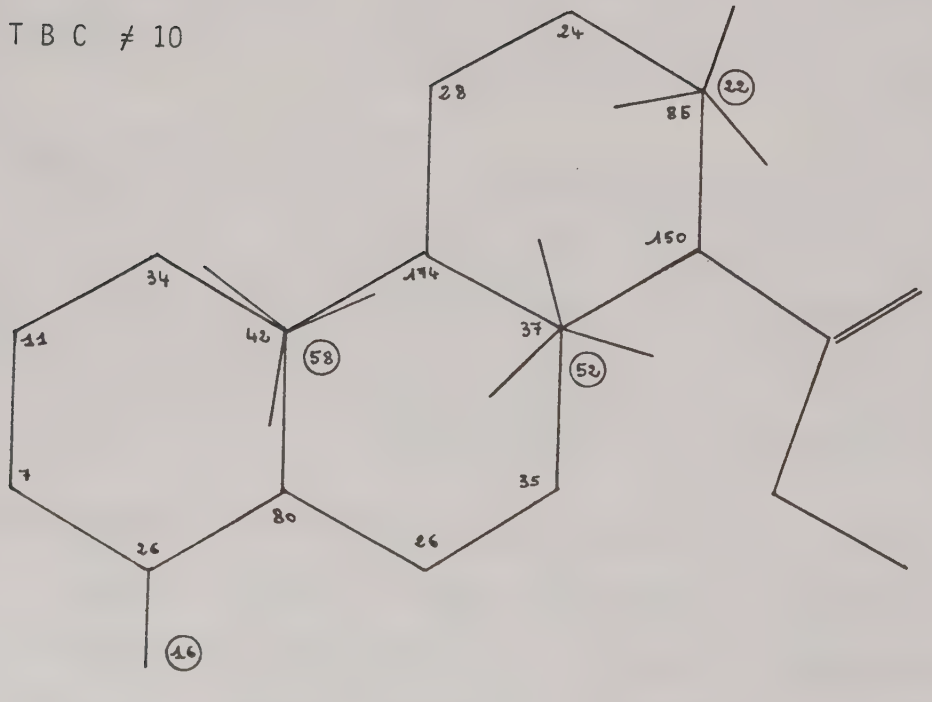
La barrière de rotation de Me 10 dans T B C est supérieure de 0,79 kcal/mole à celle obtenue pour D B .

Le terme de torsion est plus faible dans T B C de 0,69 kcal/mole . En effet, dans l'état fondamental, le Me 8 en raison de son interaction de VAN DER WAALS avec Me 13, y est déplacéde 30° environ par rapport à la position décalée (soit 25° de différence avec D B) . Dans l'état de transition, le même méthyle revient vers la position décalée de 20°, d'où le moindre terme de torsion observé .

Si l'on analyse les variations des termes de VAN DER WAALS relatifs à chaque méthyle lors de la rotation de Me 10 dans D B et T B C, on remarque que la différence se situe essentiellement au niveau du Me 8 : ses interactions stériques diminuent de 0,16 kcal/mole dans l'état de transition de D B, tandis qu'elles augmentent de 0,39 kcal/mole dans l'état de transition de T B C .

	D B E_o	D B $\neq 10$	$\Delta(E_{\neq 10} - E_o)$	TBC E_o	TBC $\neq 10$	$\Delta(E_{\neq 10} - E_o)$
Me 4	0.96	0.93	- 0.03	0.94	0.98	0.04
Me 8	3.60	- 3.44	- 0.16	4.03	4.44	0.39
Me 10	3.30	3.07	- 0.23	2.98	2.98	0
Me 13	0.98	0.96	- 0.02	1.12	1.22	0.10





F i g u r e 2 3

Energies de bending par atome en dcal/mole .

Les chiffres entourés sont relatifs aux carbones des méthyles .

Comme le groupe ester ne tourne pas dans l'état de transition de T B C ≠ 10 on ne peut pas imputer cette augmentation du terme de VAN DER WAALS du Me8 à son interaction avec l'ester . On note en revanche une augmentation du même terme d'interaction stérique de 0,10 kcal/mole pour le Me 13 .

L'analyse des termes de bending (voir Figure 23) montre que la déformation a lieu surtout au niveau des carbones 8, 14 et 13 : les méthyles en C_8 et C_{13} se repoussent dans l'état de transition provoquant un aplatissement du tétraèdre que forment les liaisons C-C et C-H en C_{14} .

En conclusion, dans l'état fondamental le Me 13 déplace le Me 8 de sa position décalée par interaction stérique . Le retour à un état de torsion moins énergétique du Me 8 dans l'état de transition ≠ 10, est permis par la déformation du cycle C . Le Me 13 s'éloigne légèrement de Me 8 sans être engrené par sa rotation . Les interactions de VAN DER WAALS entre les deux groupes méthyles augmentent donc de par la nouvelle géométrie des hydrogènes du Me 8 .

C'est donc la géométrie fondamentale de T B C caractérisée par les contraintes de torsion du méthyle 8 qui est responsable de la différence de barrière observée entre D B et T B C lors de la rotation du méthyle 10 .

2 - 3 . Comparaison T A B / Q A B C

barrière ≠ 10 kcal/mole	total	stretching	bending	V.d.W. autres	V.d.W.	torsion
Q A B C 1	3.02	0.20	0.70	0.51	0.33	1.24
T A B	2.55	0.12	0.46	0.55	0.28	1.13
D B	2.05	0.06	- 0.30	0.55	- 0.24	1.99

La différence de barrière de rotation pour le méthyle 10 dans les deux produits est de 0,47 kcal/mole . Elle est plus difficile à expliquer que les précédentes car elle se répartit plus uniformément entre les différentes

contributions énergétiques . Ce sont néanmoins les termes de bending et de torsion qui varient le plus .

◆ T A B

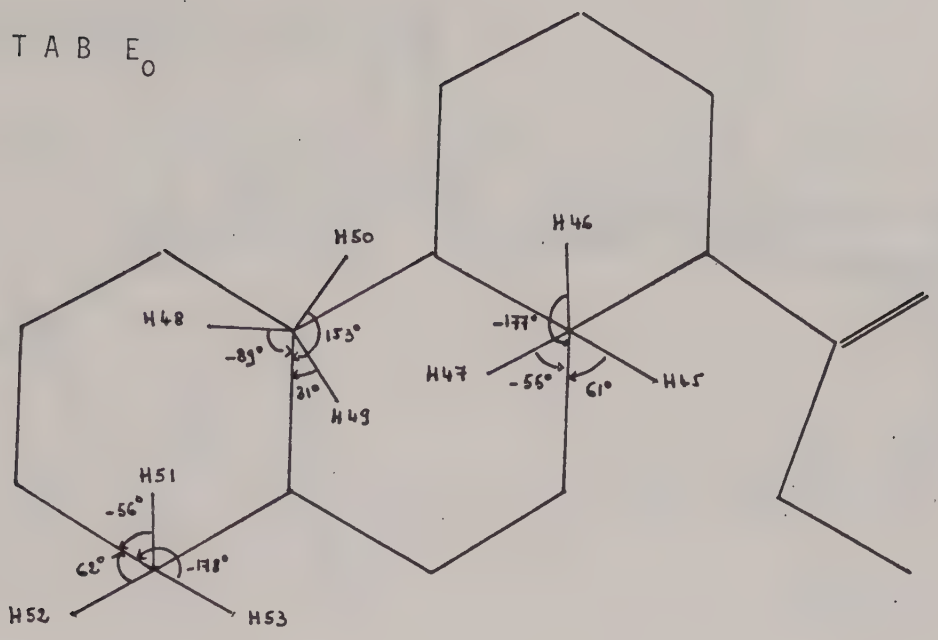
Dans l'état fondamental, le Me 10 de T A B est déplacé de 30° par rapport à la position décalée qu'il a dans D B . Dans l'état de transition ≠ 10, il est à 16° de la position éclipsée comme dans D B (voir Figure 24) .
Le phénomène est comparable à ce qui se passe pour T B C : les interactions diaxiales des méthyles imposent dans l'état fondamental des termes de torsion élevés qui varient relativement peu lors de la rotation du Me 10 .

Quant aux interactions de VAN DER WAALS stériques, on note qu'elles augmentent dans l'état de transition ≠ 10 de T A B surtout pour les méthyles en C_4 et C_8 (respectivement : 0,50 et 0,79 kcal/mole) . Elles diminuent plus que dans D B pour Me 10 . L'effet d'engrenage du Me 10 sur les méthyles voisins (Me 4 et Me 8) est très faible (5°C) . Le terme de bending est beaucoup plus fort que pour D B : l'engrenage des méthyles coûte donc "plus cher" en énergie à la molécule que sa déformation .

◆ Q A B C

L'analyse plus précise des déformations de la molécule a été faite pour Q A B C où l'on observe un cumul des effets observés dans T A B et T B C .
Les déformations se situent surtout au niveau des carbones 8, 9, 10 et 14 (voir Figure 25) .

TAB E_0



TAB ≠ 10

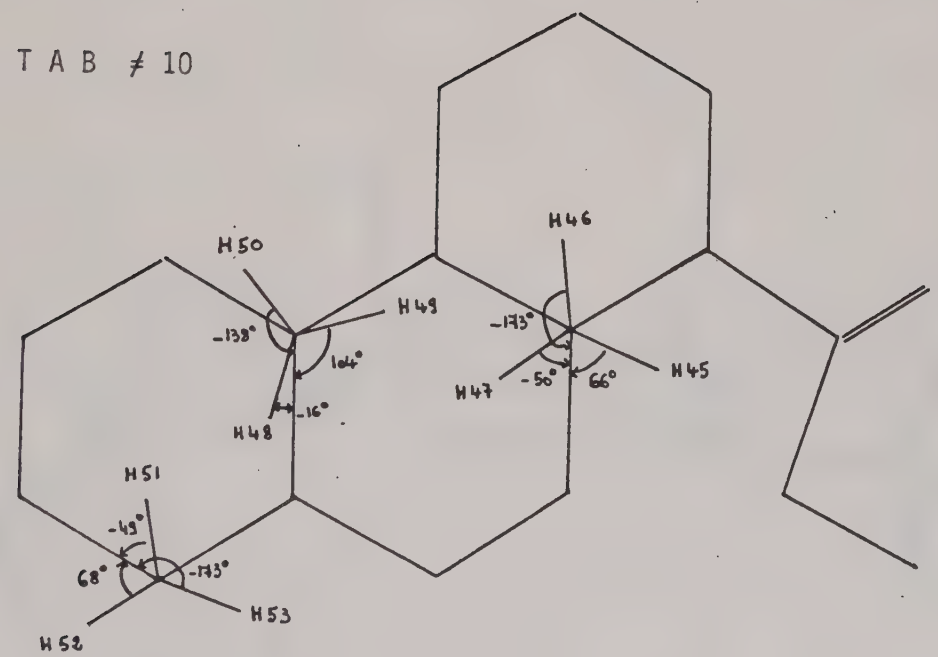


Figure 24

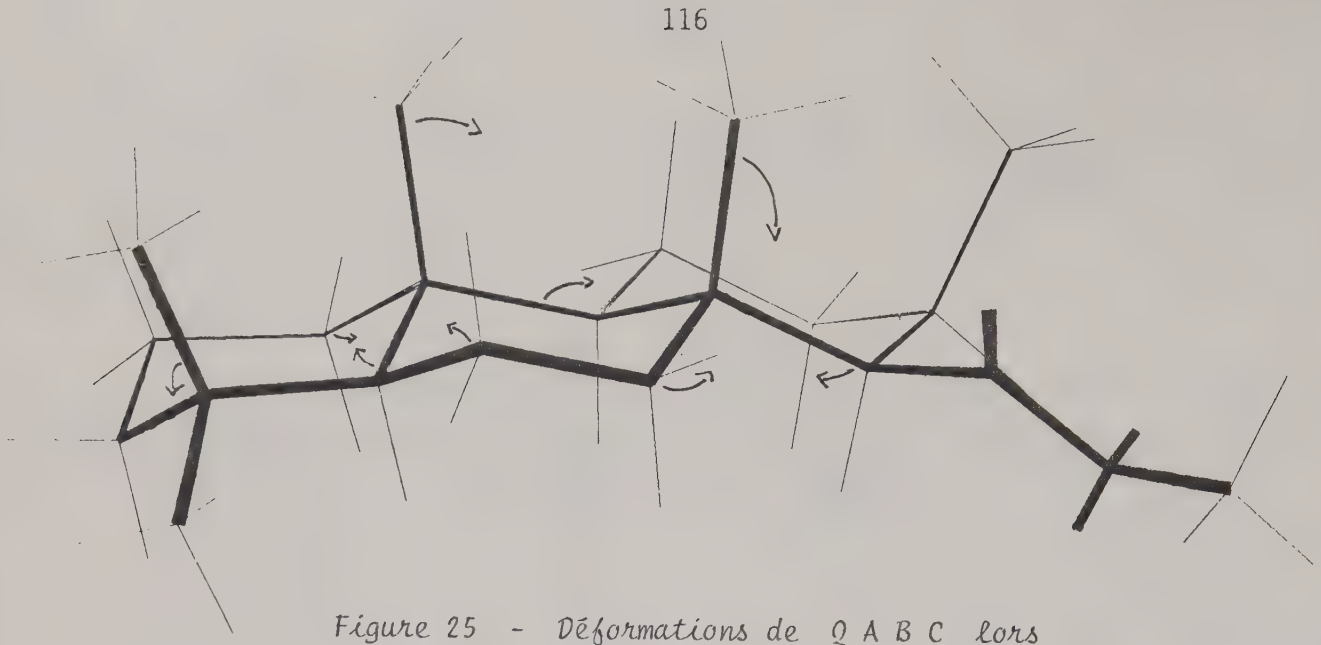


Figure 25 - Déformations de Q A B C lors de la rotation de Me 10 .

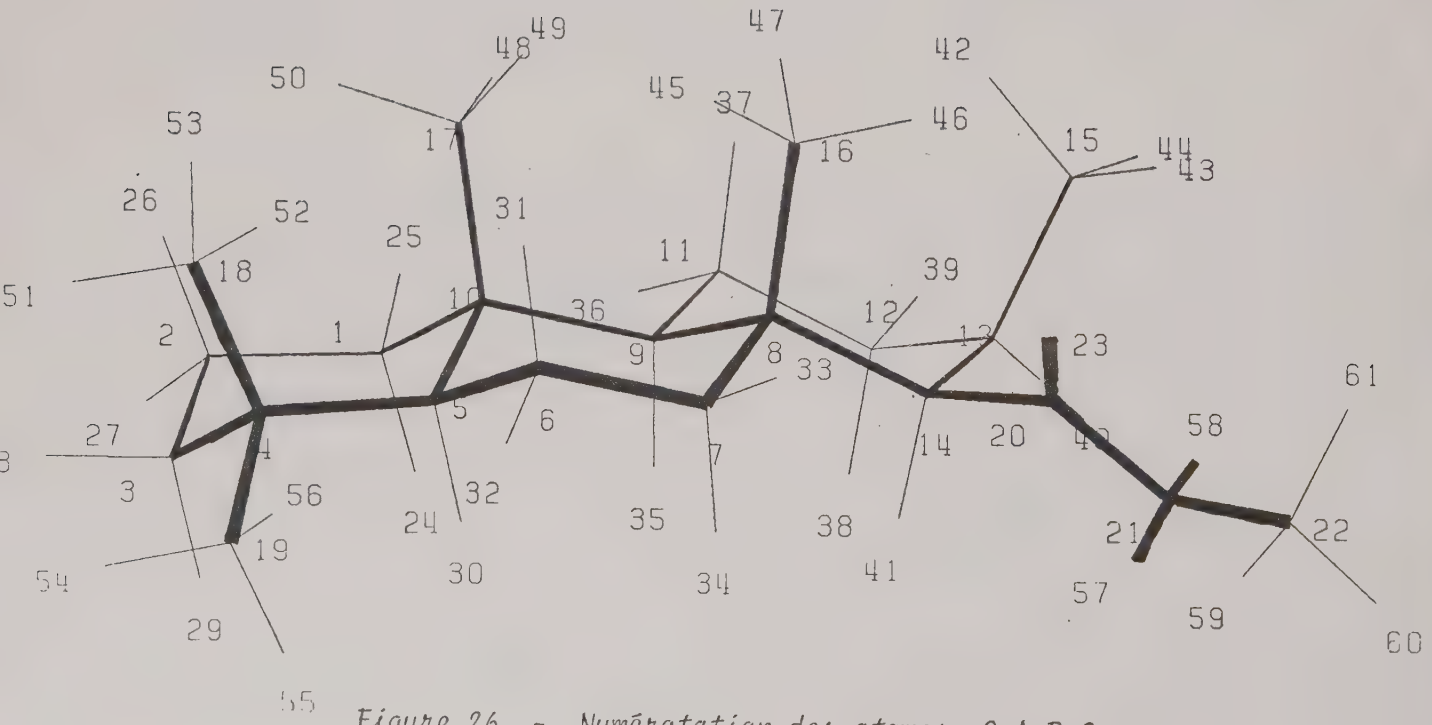
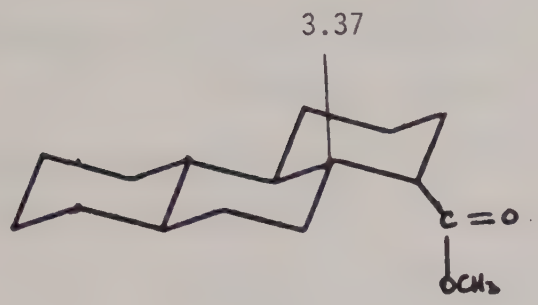


Figure 26 - Numérotation des atomes Q A B C .

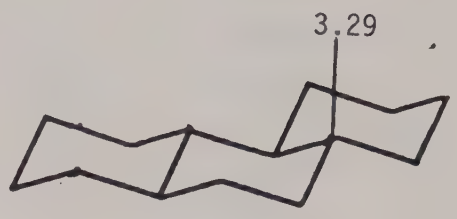
3 - LA ROTATION DU METHYLE 8

3-1. Introduction

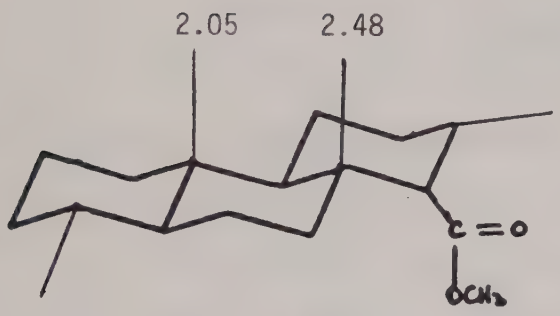
Les valeurs des barrières sont résumées sur la figure ci-dessous .



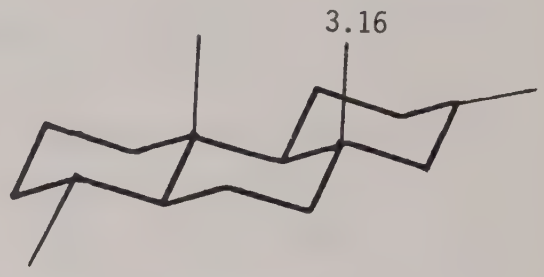
PPGMe 8



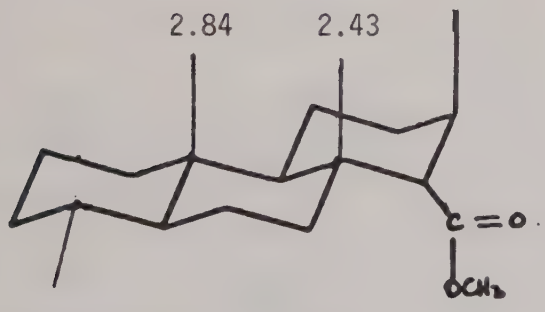
PPGMe 8 nu



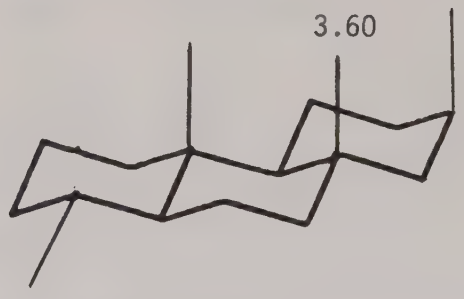
D B



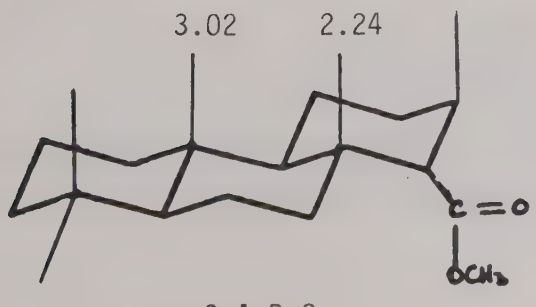
D B nu



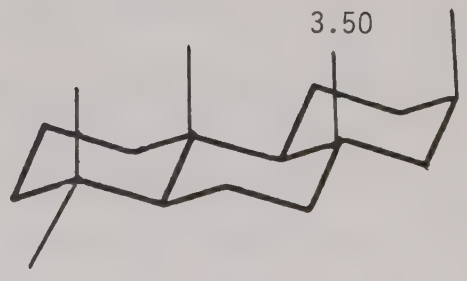
T B C



T B C nu



Q A B C



Q A B C nu

Nous ne nous étendrons pas sur des phénomènes déjà observés lors de la rotation du méthyle 10, comme par exemple la différence de barrière de Me 8 entre PPMe 8 et D B qui relève de raisons analogues . Comme le mettait en exergue le Tableau 7 page 95, la position du groupe ester lors de la rotation du méthyle 8 dans les produits décrits n'est pas fixe ; elle varie de 5° environ pour D B, T B C et Q A B C . Nous avons pensé que ce phénomène devait expliquer les grandes différences de valeur observées :

- entre Q A B C et Q A B C_{nu} (T B C et T B C_{nu}) pour la barrière de rotation de Me 8
- entre les barrières de rotation de Me 8 et Me 10 dans Q A B C .

3 - 2 . Q A B C - Rotation du méthyle 8

Q A B C	total	stretching	bending	V.d.W. autres	V.d.W.	torsion
rotation Me 8	2.24	0.06	0.27	0.61	- 0.22	1.52
rotation Me 10	3.02	0.20	0.70	0.51	0.33	1.24
Q A B C_{nu} rotation Me 8	3.50	0.19	0.52	0.56	0.49	1.71

La particularité de la répartition de l'augmentation d'énergie dans l'état de transition du méthyle 8 dans Q A B C est la diminution du terme d'interaction de VAN DER WAALS stérique (- 0,22 kcal/mole) . Les termes de torsion, somme toute comparables, sont dus aux géométries plus ou moins décalées des méthyles dans l'état fondamental .

◆ Analyse des interactions de VAN DER WAALS stériques

L'analyse détaillée des interactions stériques des méthyles axiaux et de l'ester est résumée dans le Tableau IX, page ci-contre .

Distribution des termes de VAN DER WAALS stériques Q A B C

groupe d'atomes	nature des interactions de VAN DER WAALS	état de transition $\neq 8$	état fondamental E_o	$\Delta (E \neq 8 - E_o)$
Me 13	Σ interactions avec Me 8	1.04	0.64	0.40
	Σ interactions avec l'ester	0.37	0.26	0.11
	Σ interactions avec les H axiaux	0.16	0.10	0.06
	total des interactions	1.57	1.00	0.57
Me 8	Σ interactions avec Me 10	1.45	0.88	0.67
	Σ interactions avec l'ester	0.56	0.97	- 0.41
	Σ interactions avec les H axiaux	0.09	1.05	- 0.96
	interaction avec H_{37} équatorial	0.37	< 0.05	$0.32<\Delta<0.37$
	total des interactions	3.63	3.70	- 0.07
Me 10	Σ interactions avec Me $4_{ax.}$	0.94	0.96	- 0.02
	Σ interactions avec H axiaux	1.57	1.52	+ 0.05
	total des interactions	4.28	3.66	+ 0.62
Me $4_{ax.}$	Σ interactions avec H axiaux	0.16	0.17	- 0.01
	Σ interactions avec H équatoriaux	0.17	0.26	- 0.09
	total des interactions	1.43	1.56	- 0.13
Ester	interactions : cycles B, C, $-O_{23}$	0.77	1.23	- 0.46
	interactions : cycles B, C, $-O_{20}$	0.45	0.63	- 0.18
	interactions : H_{33} - Ester	0.29	0.63	- 0.34
	interactions : O_{21} +LP - cycle C	0.31	0.49	- 0.18

Seules les données supérieures à 0.05 kcal/mole sont indiquées .

Le total des interactions imprimé n'est donc pas exactement égal à la somme des interactions détaillées .

Les énergies sont données en kcal/mole .

T a b l e a u I X

Si l'on excepte les interactions avec les méthyles axiaux déjà comptés, le groupement ester par sa rotation de 5° dans l'état de transition ≠ 8 perd 0,52 kcal/mole dans ses interactions avec le squelette . Les hydrogènes axiaux de la face α (i.e. : H-24, H-29, H-30, H-34, H-35, H-38, H-41) voient leurs interactions stériques augmenter de 0,26 kcal/mole (Figure 26, p. 116). Pour les méthyles axiaux, les effets se compensent et les interactions stériques diminuent de 0,03 kcal/mole au total .

La diminution globale de 0,22 kcal/mole observée est donc toute entière expliquée par la rotation de l'ester et la déformation du squelette .

L'analyse des termes de bending confirme la déformation des cycles B et C surtout au niveau des carbones 9, 13 et 5 .

Au niveau de C-9 les déformations angulaires sont les suivantes :

	≠ 8		E_o		Δ (≠ 8 - E_o)	
Liaison	θ°	E B kcal/m.	θ°	E B	θ°	E B
8 - 9 - 10	118.44	0.79	117.06	0.56	1.38	0.23
8 - 9 - 11	109.55	0	111.08	0.02	- 1.53	- 0.02
10 - 9 - 11	116.09	0.43	115.79	0.39	0.30	+ 0.04

L'angle de la liaison C_8-C_9-C_{11} étant proche de sa valeur d'équilibre θ_o dans l'état fondamental, l'écart angulaire observé (C_8 se rapproche de C_{11}) est peu coûteux en énergie . En revanche, la déformation angulaire C_8-C_9-C_{10} est très coûteuse en énergie (0.23 kcal/mole) . Le Me 8 se rapproche alors du Me 10 (0.67 kcal/mole de VAN DER WAALS), ce qui permet à l'ester de tourner (- 0.41 kcal/mole de V.d.W. entre Me 8 et l'ester) et au Me 8 de diminuer ses interactions stériques avec les hydrogènes axiaux (- 0.96) . Le bilan énergétique de cette opération de -0.47 kcal/mole met en relief le processus d'interactions entre la déformation géométrique du squelette et les contraintes stériques des substituants méthyle et ester .

3 - 3 . Comparaison avec Q A B C_{nu}

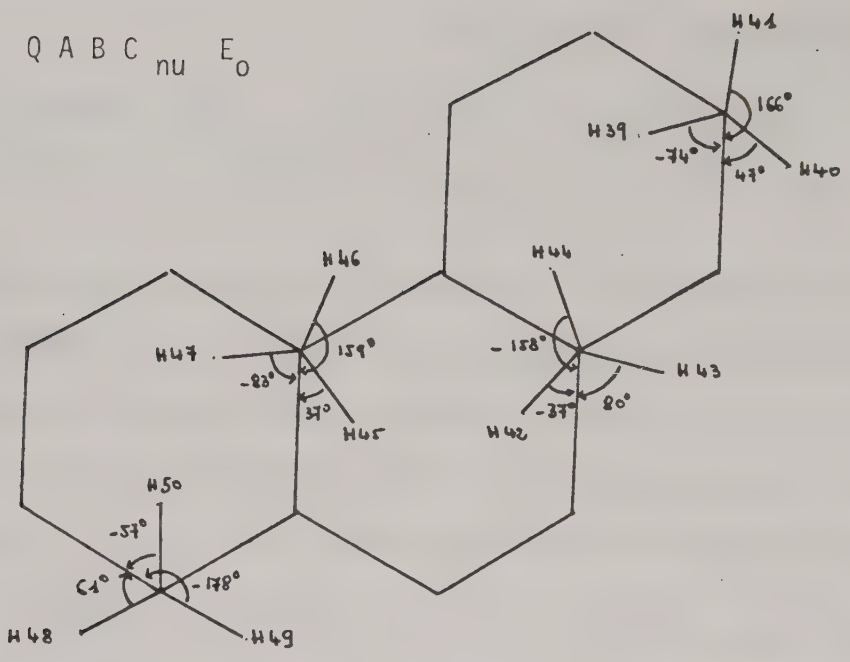
La différence de barrière pour Me 8 entre les deux produits (voir p. 118) est imputable essentiellement aux termes de VAN DER WAALS, bending et torsion .

◆ Nous avons vu ci-dessus que lors de sa rotation de 5° dans Q A B C ≠ 8 l'ester diminuait ses interactions de VAN DER WAALS avec les méthyles et le squelette d'environ 1 kcal/mole . Comme cet effet n'a pas lieu pour Q A B C_{nu}, on peut rendre l'ester responsable de la différence observée pour les termes de VAN DER WAALS lors de la rotation de Me 8 .

◆ Si la géométrie des méthyles axiaux est identique dans l'état de transition ≠ 8 pour les deux produits, on remarque que dans l'état fondamental, Me 8 est plus proche de 10° de sa position décalée dans Q A B C_{nu} que dans Q A B C (voir Figures 27 et 28) . La position de Me 10 est également légèrement différente . L'analyse de la variation des termes de torsion est résumée dans le tableau suivant .

	$QABC_{nu}$ E_o	≠ 8	Δ	QABC E_o	≠ 8	Δ	δ(nu-ester)
Me 10	0.75	0.73	- 0.02	0.53	0.74	0.21	- 0.23
Me 8	0.78	1.95	1.17	1.23	1.88	0.65	0.52
Ester	-	-	-	- 0.24	- 0.13	0.11	0.11

La différence de variation des termes de torsion entre les deux produits réside donc entièrement dans la rotation des trois groupements Me 8, Me 10 et ester, ce dernier étant directement responsable de la géométrie des méthyles 8 et 10 dans l'état fondamental .


Q A B C nu E o
H41
166°
H39
-74°
47°
H40
H46
H44
159°
-158°
H47
H43
-83°
37°
H45
-37°
80°
H42
H50
-57°
C1°
-178°
H48
H49

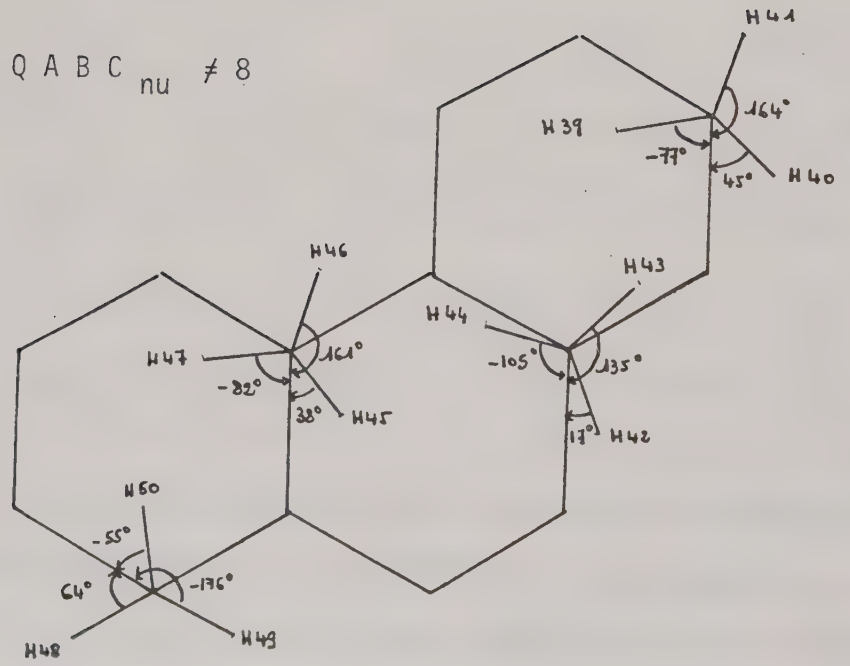
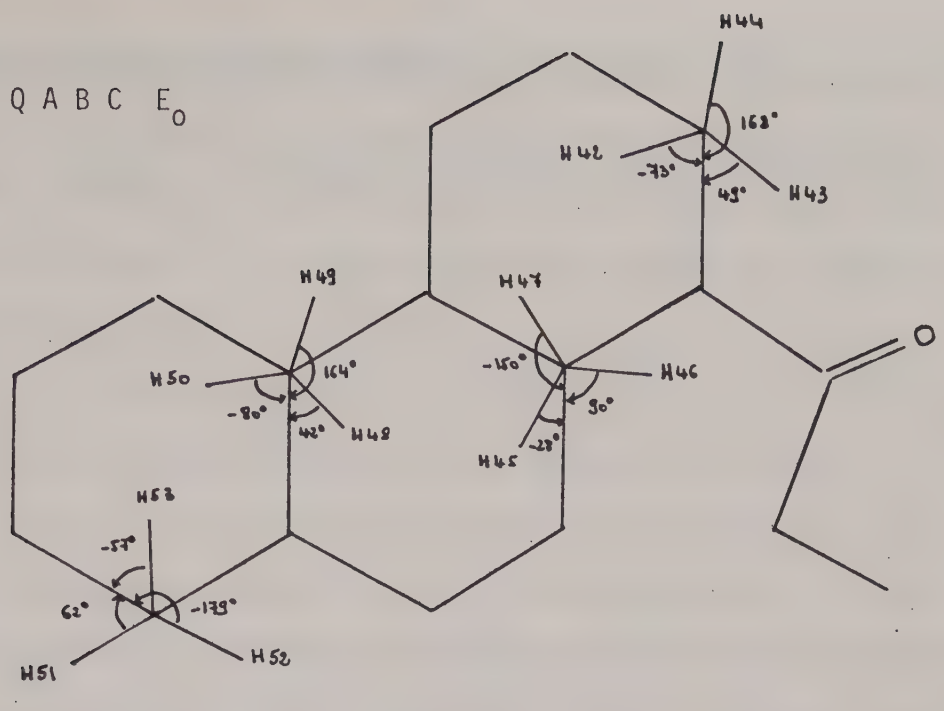

Q A B C nu ≠ 8
H41
H39
164°
-77°
45°
H40
H46
H43
H44
H47
161°
-105°
135°
-82°
38°
H45
17°
H42
H50
-55°
C4°
-176°
H48
H49

Figure 27


Q A B C E_o
H44
163°
H42
-73°
43°
H43
H49
H47
H50
164°
-150°
H46
-80°
42°
H48
30°
H45
-28°
O
H53
-57°
62°
-179°
H51
H52

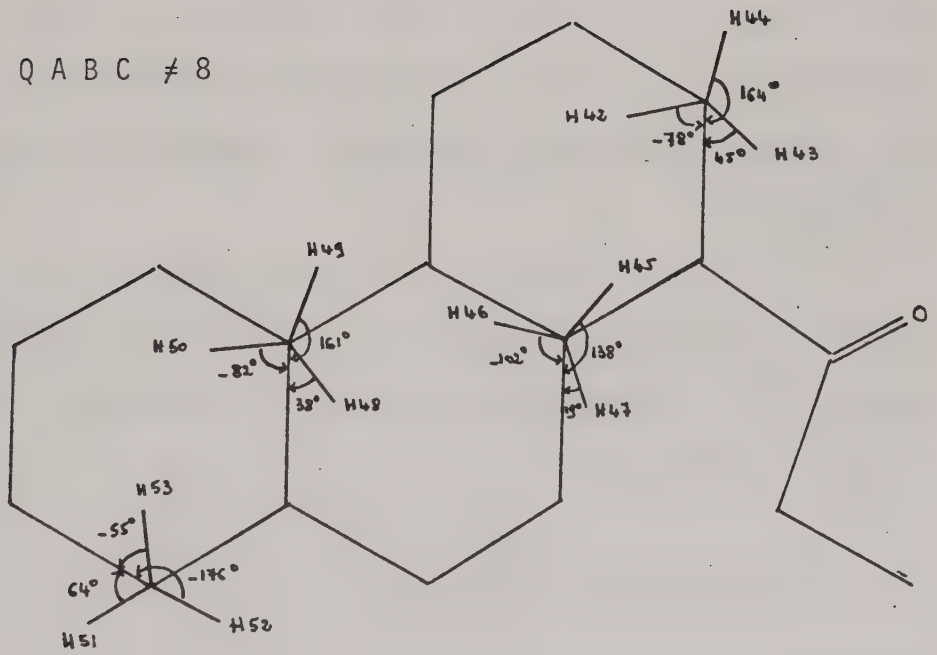

Q A B C ≠ 8
H44
164°
H42
-78°
45°
H43
H49
H45
H46
H50
161°
138°
-82°
-102°
38°
H48
H47
O
H53
-55°
64°
-174°
H51
H52

Figure 28

3 - 4 . Comparaison avec la rotation du méthyle 10 dans Q A B C

barrière en kcal/mole	total	stretching	bending	V.d.W. autres	V.d.W.	torsion
Q A B C ≠ 10	3.02	0.20	0.70	0.51	0.33	1.24
Q A B C ≠ 8	2.24	0.06	0.27	0.61	- 0.22	1.52

Lors de la rotation du méthyle 10, l'ester ne tourne que d'un degré, tandis que Me 8 se rapproche de 20° de sa position décalée ; le terme de torsion est par conséquent plus faible que lors de la rotation de Me 8 . Nous avons vu ci-dessus que la diminution des interactions de VAN DER WAALS de - 0,22 kcal/mole lors de la rotation de Me 8 était dûe à la rotation de l'ester . Lors de la rotation de Me 10, ce phénomène n'a pas lieu, l'ester et le Me 8 tournant tous les deux très peu . L'analyse détaillée des interactions stériques relatives aux méthyles axiaux prouve que ces derniers se comportent d'une manière analogue dans les deux cas . C'est donc bien l'ester qui justifie, par sa rotation, la différence de contribution au terme de VAN DER WAALS observé .

Le terme de bending est également considérablement plus fort lors de la rotation de Me 10 .

On remarque notamment une forte déformation au niveau de C-5 (les méthyles 4 et 10 s'éloignent l'un de l'autre) et un effet de contrainte au niveau de C-14 opposé à celui observé à ce niveau lors de la rotation du méthyle 8 (voir Figure 25, page 116) .

4 - CORRELATION AVEC LA R.M.N.

4 - 1 . Introduction

Dans le cadre de la méthode du champ de forces, nous avons donc pu expliquer les phénomènes de déformations moléculaires justifiant les différences

obtenues dans les valeurs des barrières de rotation de ces divers méthyles axiaux a priori équivalents . Il convient maintenant de confronter ces valeurs aux résultats expérimentaux de la mesure des temps de relaxation . Il faut tout d'abord remarquer que seule une comparaison relative entre les valeurs obtenues par les deux méthodes est digne d'intérêt .

En effet, la barrière de rotation V dérivée du calcul de R.M.N. provient de l'équation d'activation (page 69) :

$$d_r = d_{r_o} \, e^{-V/kT}$$

Nous n'avons pas pu garantir les conditions de température dans lesquelles les mesures ont été effectuées et la constante de diffusion d_{r_o} du rotor libre ne peut être mesurée . Ce ne sont donc pas les valeurs absolues des barrières V reportées dans le tableau X qui sont riches d'informations mais leur ordre relatif que nous comparerons aux résultats de la méthode du champ de forces .

Tableau X

Produit	Méthyle	valeur des barrières en kcal/mole champ de force	valeur des barrières en kcal/mole R. M. N.
Q A B C	Me 15	2.66	3.31
	Me 16	2.24	3.31
	Me 17	3.02	3.96
	Me 18	2.74	3.67
T B C	Me 15	2.95	3.348
	Me 16	2.43	3.308
	Me 17	2.84	2.62
T A B	Me 16	2.77	2.77
	Me 17	2.55	3.36
	Me 18	3.02	3.76
D B	Me 16	2.48	2.45
	Me 17	2.05	2.38

4 - 2 . Discussion

On note immédiatement que les valeurs obtenues pour le méthyle 17 en C-10 de T B C et le méthyle 16 en C-8 de T A B sont aberrantes . L'anomalie réside déjà dans la valeur très forte obtenue pour leur T_1 . Ces deux méthyles correspondent dans les deux cas à la raie à champ le plus fort, ce qui nous laisse à penser qu'il s'agit plutôt d'un problème d'instrumentation que nous n'avons pas pu résoudre .

Hormis cela, l'ordre relatif des barrières est bon sauf pour les méthyles 15 en C-13 et 16 en C-8 de Q A B C . La R.M.N. fournit en effet des valeurs identiques alors que la méthode du champ de forces indique une différence de 0,42 kcal/mole . En outre, la différence d'énergie entre les deux barrières des méthyles 16 en C-8 et 17 en C-10 de D B est beaucoup plus faible pour la R.M.N. que pour le champ de forces .

4 - 3 . Autocritique et conclusion

On pourra sans doute reprocher à ce travail la trop grande ambition de vouloir comparer deux méthodes fondamentalement différentes de calcul des barrières de rotation .

En ce qui concerne la R.M.N., il est certain qu'un calcul d'erreurs relatif aux valeurs des constantes de diffusion par la méthode de MONTE-CARLO est nécessaire . Il est vrai par ailleurs que nous n'avons tenu compte pour ce calcul que des interactions des noyaux de ^{13}C avec les protons qui leur sont directement liés, en négligeant les interactions lointaines avec des protons du squelette . Il est peu probable néanmoins que cela apporte une modification importante au calcul, étant donné la variation en $1/r^6$ des interactions de VAN DER WAALS .

Outre ces deux points, il est clair malgré tout que nous avons tiré de

la R.M.N. le maximum d'informations et dans des conditions optimales, compte tenu des quantités de produits dont nous disposions .

Il serait par ailleurs utile de compléter ce travail par un calcul de champ de forces différent de celui d'ALLINGER qui est effectivement mieux adapté aux problèmes d'analyse conformationnelle qu'à la détermination des barrières de rotation principalement contrôlée par les termes de torsion .

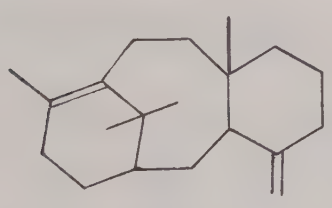
En raison de la grande complexité des modèles sur lesquels nous avons travaillé, nous estimons cependant avoir apporté une contribution importante à l'étude de la rotation des méthyles portés par un squelette rigide, et de manière plus générale, à la mise au point de méthodes de dynamique moléculaire .

C H A P I T R E V I I I

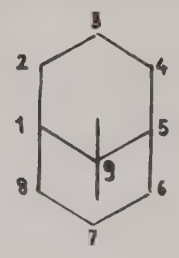
CONTRIBUTION A L'ANALYSE CONFORMATIONNELLE DU SQUELETTE DIMETHYL 9-9 BICYCLO [3.3.1] NONANE

1 - I N T R O D U C T I O N

L'étude de la synthèse des dérivés du taxane 97 entreprise dans notre laboratoire a conduit à la préparation d'une série de produits possédant le squelette diméthyl 9-9 bicyclo [3.3.1] nonane 98 avec différentes fonctions aux positions 3 et 7 :



97



98

Outre les éléments qu'elle apporte à l'étude prévisionnelle de leur réactivité chimique, l'analyse conformationnelle de ces composés est intéressante à confronter à celle de composés de la série bicyclo [3.3.1]nonane déjà abordée par différents auteurs [80,81,82] .

Citons tout d'abord les travaux de N. L. ALLINGER [80] et ses collaborateurs qui démontrèrent l'existence des conformations chaise-chaise, chaise-bateau et bateau-bateau du squelette bicyclo [3.3.1] nonane par diffraction des électrons en phase vapeur en corrélation avec un calcul de mécanique moléculaire .

99

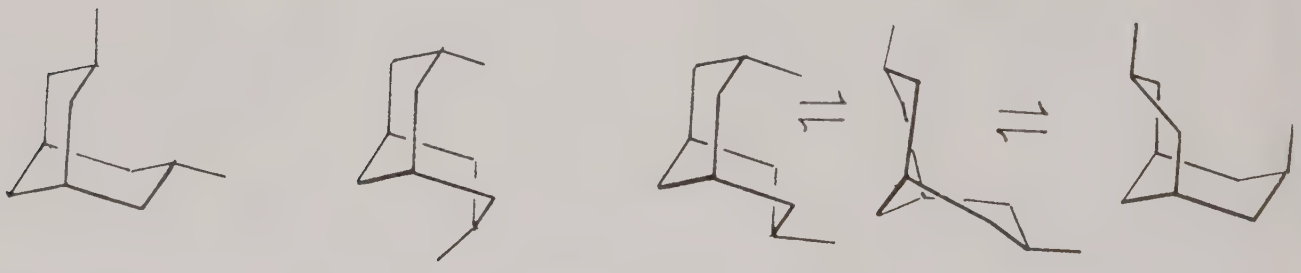
Dans une publication plus récente (1983), J. A. PETERS et al. [82] décrivent les différentes conformations des trois 3,7-diméthyl bicyclo [3.3.1] nonanes 100, 101 et 102, au moyen d'une étude des déplacements chimiques en R.M.N. ^{13}C corrélée avec une étude de mécanique moléculaire .

Les conformations prédominantes de 100, 101 et 102 ont alors été prouvées comme étant les suivantes :

3β-7β diméthyl bicyclo [3.3.1] nonane : chaise-chaise

3α-7β diméthyl bicyclo [3.3.1] nonane : chaise-bateau

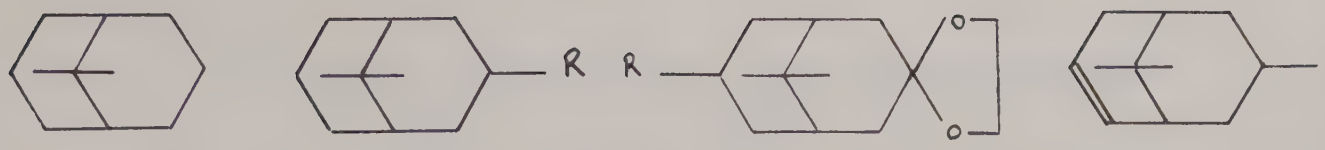
3α-7α diméthyl bicyclo [3.3.1] nonane : chaise-bateau ⇄ bateau-chaise ⇄ twist-bateau-bateau



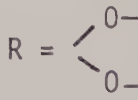
100 101 102

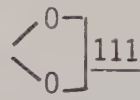
Selon ces auteurs, les interactions de VAN DER WAALS entre les méthyles en 3 et 7 et les hydrogènes en 9 sont responsables des conformations obtenues .

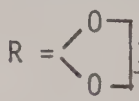
Il est par conséquent intéressant d'étudier l'effet des méthyles en 9 sur les conformations des composés de la série diméthyl 9-9 bicyclo [3.3.1] nonane Nous décrivons ici les résultats obtenus par un calcul de mécanique moléculaire de type ALLINGER (MM 2) sur les produits 103 à 113 .



103

R = = O 104
R = OH α 105
R = OH β 106
R =  107

R = = O 108
R = OH α 109
R = OH β 110
R =  111

R = H 112
R =  113

2 - CALCUL PAR LA METHODE DU CHAMP DE FORCES

2 - 1 . Le squelette non-fonctionnalisé : 103

Nous avons appliqué le programme MM 2 d'ALLINGER [79] aux géométries initiales chaise-chaise, chaise-bateau et bateau-bateau de 103 . A partir de ces trois géométries initiales, nous avons obtenu la même conformation chaise-chaise d'énergie 25.24 kcal/mole . Afin de définir avec certitude tous les minima locaux de la surface d'énergie correspondants à des conformations différentes, nous avons établi un schéma de minimisation en plusieurs étapes :

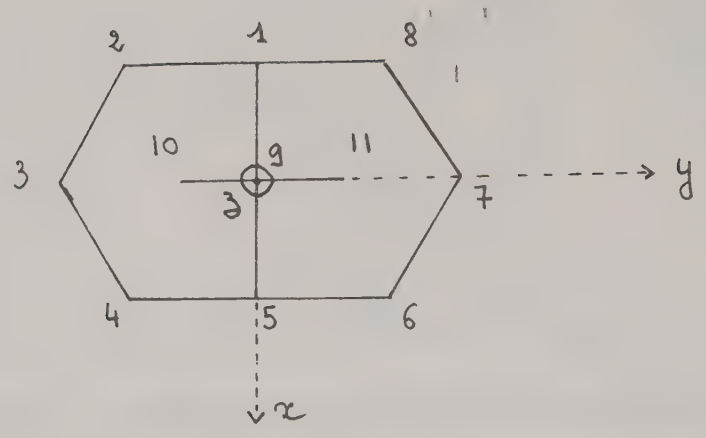
1) le calcul a tout d'abord été effectué sans les termes de VAN DER WAALS et de torsion pour obtenir la géométrie minimisée du type modèle Dreiding (géométrie 1) .

2) a partir de cette géométrie, nous avons rajouté les termes énergétiques manquants (VAN DER WAALS, torsion) et effectué une nouvelle minimisation (géométrie 2) .

3) dans le but de déceler l'existence de conformations symétriques (non-twistées) à partir de la géométrie 1, nous avons imposé à la molécule, lors de la minimisation, les conditions suivantes :

- ◆ symétrie des paires d'atomes 2-4 et 6-8 par rapport au plan yz
- ◆ mouvement de 3 et 7 imposé sur l'axe des y

◆ immobilité de 9 .



Le calcul ainsi mené conduit à la géométrie 3 .

Pour décrire les conformations des cycles A et B, nous avons utilisé les angles dièdres suivants :

$$\theta_1 = C_3 - C_2 - C_1 - C_9$$
$$\theta_2 = C_3 - C_4 - C_5 - C_9$$
$$\theta_3 = C_7 - C_6 - C_5 - C_9$$
$$\theta_4 = C_7 - C_8 - C_1 - C_9$$

Pour $\theta_1 = \theta_2 \simeq 0$ $(\theta_3 = \theta_4 \simeq 0)$ le cycle est chaise

Pour $\theta_1 = -\theta_2 \simeq -60°$ $(\theta_3 = -\theta_4 \simeq -60°)$ le cycle est bateau

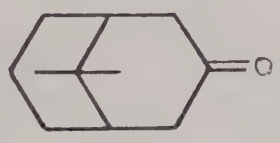
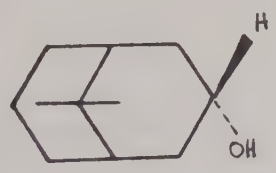
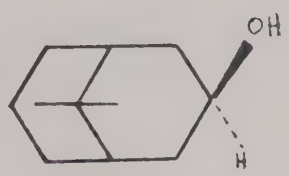
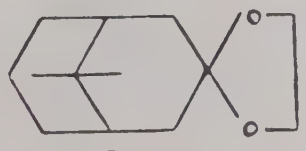
Pour $\theta_1 \neq \theta_2$ $(\theta_3 \neq \theta_4)$ le cycle est twist .

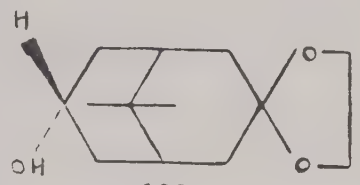
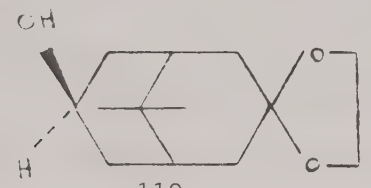
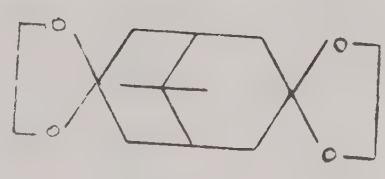
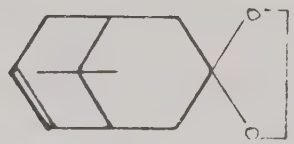
Nous avons ainsi pu trouver une conformation twist bateau-bateau (t-bb) d'énergie 37.58 kcal/mole pour 103 à partir de la géométrie initiale bateau-bateau (géométrie 2), tous les autres calculs conduisant de nouveau à la conformation chaise-chaise à 25.24 kcal/mole . Il est donc certain que la présence des méthyles 10 et 11 en C-9 rend impossibles les conformations bateau-bateau et bateau-chaise pour le squelette diméthyl 9-9 bicyclo [3.3.1] nonane 103, à la différence de ce qui a été observé pour le squelette bicyclo [3.3.1] nonane 99 .

2 - 2 . Application aux produits fonctionnalisés 104 à 113

Nous avons appliqué cette méthode de recherche systématique des conformations aux produits 104 à 113 . Les énergies obtenues dans les géométries 2 et 3 sont rassemblée dans le Tableau ci-dessous .

Tableau XI

Produit	géométrie 1	géométrie 2 Energie kcal/mole	géométrie 3 Energie kcal/mole
103	C C	25.24	25.24
	B C	25.24	25.24
	B B	37.58	25.24
 104	C C	20.62	20.62
	B C	20.62	30.29
	C B	20.62	20.62
	B B	32.03	30.29
 105	C C	29.30	29.30
	B C	29.32	29.33
	C B	29.30	29.32
	B B	38.67	29.32
 106	C C	26.30	26.30
	B C	26.30	26.30
	C B	26.30	26.30
	B B	26.30	26.30
 107	C C	44.91	44.92
	B C	44.91	44.91
	C B	44.91	44.91
	B B	44.84	44.92

112	C C	17.26	-
	B C	17.26	-
	C B	25.85	-
	B B	25.85	-
108	C C	39.35	39.35
	B C	40.36	40.36
	C B	39.35	39.35
	B B	39.35	39.35
 109	C C	48.90	139.00
	B C	50.85	50.85
	C B	50.85	50.86
	B B	50.00	50.85
 110	C C	45.82	45.82
	B C	45.82	45.82
	C B	45.82	45.82
	B B	45.77	45.72
 111	C C	62.42	267.86
	B C	65.57	65.60
	C B	65.66	65.60
	B B	74.48	65.61
 113	C C	35.41	-
	B C	35.46	-
	C B	35.46	-
	B B	35.47	-

Les abréviations suivantes ont été utilisées :

C C : chaise-chaise

B C : bateau-chaise

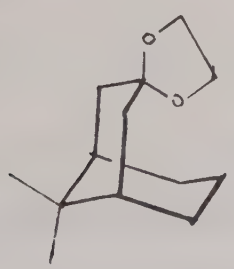
C B : chaise-bateau

B B : bateau-bateau .

2 - 3 . Conclusion

Les énergies les plus basses sont encadrées dans le Tableau X ; elles correspondent pour la plupart à des conformations chaise-chaise légèrement twistées . Il est particulièrement intéressant de regarder les différences de conformations entre les produits 107, 109, 110 et 111, puisqu'elles mettent en valeur le rôle des interactions entre les substituants encombrants éthylène-cétal ou hydroxyle aux positions 3 et 7 .

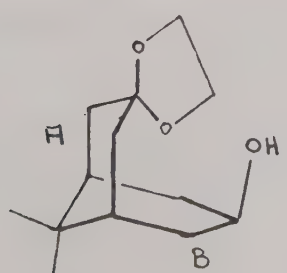
- Pour 107 il n'y a qu'une conformation chaise-chaise d'énergie 44.84 kcal/mole



$\theta_1 = -43.36°$ $\theta_2 = 47.01°$

$\theta_3 = -53.61°$ $\theta_4 = 51.53°$

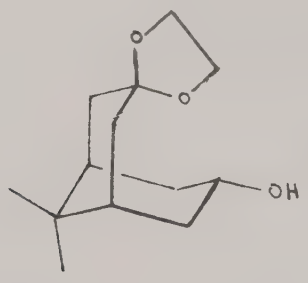
- Pour 109 (alcool α), dans la conformation la plus stable (48.90 kcal/mole) le cycle B est semi-plan tandis que le cycle A reste chaise :



$\theta_1 = -56.30°$ $\theta_2 = 55.29°$

$\theta_3 = -29.26°$ $\theta_4 = 28.04°$

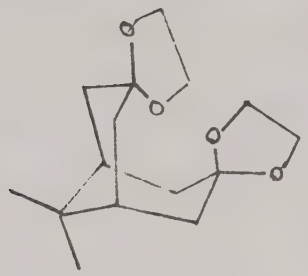
- Pour 110 (alcool β), la conformation la plus stable est chaise-chaise d'énergie 45.72 kcal/mole



$\theta_1 = -\theta_2 = -46.69°$

$\theta_3 = -\theta_4 = -53.77°$

- Pour 111, la conformation la plus stable est chaise-chaise twistée, d'énergie très haute (62.42 kcal/mole)



$\theta_1 = -48.33°$ $\theta_2 = 42.91°$

$\theta_3 = -52.17°$ $\theta_4 = 46.99°$

Une corrélation avec l'étude des déplacements chimiques en R.M.N. ^{13}C sur les produits accessibles par voie de synthèse est bien entendu nécessaire . Ne disposant pas des valeurs quantitatives suffisantes, nous n'avons pas eu les moyens de la mener à bien .

B I B L I O G R A P H I E

1 B. TOMITA, T. ISONO, Y. HIROSE, Tetrahedron Letters, 16, 1371 (1970)

2 N. H. ANDERSEN, D. D. SYRDAL, Tetrahedron Letters, 10, 899 (1972)

3 J. A. MARSHALL, S. T. F. BRADY, N. H. ANDERSEN, "Progress in the Chemistry of Organic Natural Products", T. 31, N. Y. Springer Verlag (1974)

4 N. H. ANDERSEN, "Terpenes and Sesquiterpenes of Chamaccyparis nootkatensis leafoid", Phytochemistry, 9, 1325 (1970)

5 N. H. ANDERSEN, D. D. SYRDAL, "The alaskenes-precursors of tricyclic sesquiterpenes", Tetrahedron Letters, 26, 2277 (1970)

6 B. TOMITA, Y. HIROSE, T. NAKATSUKA, Mokuzai Gakkaishi, 15, 48 (1970)

7 J. VRKOČ, J. JONAS, V. HEROUT, F. SORM, Collect. Czech. Chem. Comm., 29, 539 (1964)

8 B. TOMITA, T. ISONO, Y. HIROSE, Tetrahedron Letters, 2, 143 (1970)

9 R. J. Mac HUAC, K. S. SCHORNO, J. A. BERTRAND, L. H. ZALKOW, J. C. S. Chem. Comm., 1135 (1968)

10 a) J. VROKČ, V. HEROUT, F. SORM, Collect. Czech. Chem. Comm., 26, 1021 (1961)
b) J. VROKČ, V. HEROUT, F. SORM, Collect. Czech. Chem. Comm., 26, 3183 (1961)

11 F. SORM, V. HEROUT, Collect. Czech. Chem. Comm., 13, 177 (1948)

12 J. VROKČ, V. HEROUT, F. SORM, Collect. Czech. Chem. Comm., 27, 2709 (1962)

13 N. H. ANDERSEN, M. S. FALCONE, D. D. SYRDAL, Tetrahedron Letters, 21, 1759 (1970)

14 W. Z. CHOW, O. MOTL, F. SORM, Collect. Czech. Chem. Comm., 27, 1914 (1962)

15 J. W. MARX, L. R. NORMAN, J. Org. Chem., 40, 1602 (1975)

16 W. OPPOLZER, K. K. MAHALANABIS, K. BÄTTIG, Helv. Chim. Acta, 66, 522 (1983)

17 S. F. MARTIN, TA SHUE CHOU, J. Org. Chem., 43, 1027 (1978)

18 M. PESARO, J. I. BACHMANN, J. C. S. Chem. Comm., 203 (1978)

19 J. FICINI, G. REVIAL, J. GENET, Tetrahedron Letters, 22, 633 (1981)

20 D. SOLAS, J. WOLINSKI, J. Org. Chem., 48, 671 (1983)

21 M. FETIZON, S. LAZARE, C. PASCARD, T. PRANGE, J. C. S. Perk. Trans., 1, 1407 (1979)

22 M. FETIZON, 12th I.U.P.A.C. Symposium on Natural Products, Teneriffe, Sept. 1980

23 D. M. DO KHAC, J. ECOTO, M. FETIZON, H. COLIN, J. C. DIEZ-MALA J. C. S. Chem. Comm., 953 (1981)

24 W. OPPOLZER, L. GORRICHON, T. G. C. BIRD, Helv. Chim. Acta, 64, 186 (1981)

25 M. E. PIRRUNG, J. Amer. Chem. Soc., 101, 7130 (1979)
M. E. PIRRUNG, J. Amer. Chem. Soc., 103, 82 (1980)

26 A. J. BARKER, G. PATTENDEN, Tetrahedron Letters, 27, 2599 (1981)

27 J. S. H. KUEH, M. MELLON, G. PATTENDEN, J. C. S. Chem. Comm., 5 (1978)

28 W. OPPOLZER, Accounts Chem. Res., 15, 135 (1982)

29 R. T. HOYE, S. J. MARTIN, D. R. PECK, J. Org. Chem., 47, 331 (1982)

30 J. FAYOS, J. CLARDY, J. Org. Chem., 42, 1349 (1977)

31 K. KONDO, D. TUNEMOTO, Tetrahedron Letters, 12, 1007 (1975)

32 I. FLEMING, I. PATERSON, Synthesis, 736 (1979)

33 I. FLEMING, Tilden Lecture, p. 83

34 H. O. HOUSE, L. J. CZUBA, M. GALL, H. D. OLMSTEAD, J. Org. Chem., 34, 2324 (1969)

35 G. STORK, W. WHITE, J. Amer. Chem. Soc., 178, 4604 (1956)

36 H. DRYDEN, G. M. WEBBER, J. Org. Chem., 26, 3237 (1961)

37 D. G. HARVEY, Synthesis, 4, 161 (1970)

38 R. STERZYCKI, Synthesis, 724 (1979)

39 J. ECOTO, Thèse de doctorat d'Etat, Orsay, Mars 1981

40 S. LAZARE, Thèse de doctorat d'Etat, Orsay, Avril 1977

41 T. R. HOYE, S. J. MARTIN, D. R. PECK, J. Org Chem., 47, 331 (1982)

42 P. J. WAGNER, Accounts Chem. Res., 4, 168 (1971)

43 P. J. WAGNER, A. E. KEMPAINEN, J. Amer. Chem. Soc., 90, 5896 (1968)

44 A. PADWA, E. ALEXANDER, M. NIEMCYZLE, J. Amer. Chem. Soc., 91, 456 (1969)

45 I. SALAZAR, R. ENRIQUEZ, E. DIAZ, F. WALLS, Austr. J. Chem., 27, 163 (1974)

46 E. CORTES, F. WALLS, Bol. Inst. Qim. Univ. Nal. Auton. Mex., 34 (1965)

47 DOEUVRE, Bul. Soc. Chim. Fr., 45, 351 (1929)

48 S. TRIPPETT, J. Org. Chem., 27, 2338 (1962)

49 D. K. BLACK, S. R. LANDOR, A. N. PATEL, P. F. WHITER, J. Chem. Soc., 2260 (1967)

50 L. F. FIESER, M. FIESER, Reagents for Organic Synthesis, vol. I, 1247 (1968)

51 M. MAKOSZA, B. SERAFIN, Rocz. Chem., 39, 1223 (1965)

52 C. M. STARKS, D. R. NAPIER, Brit. Publ. Pat. Appl., 1227144 (1971)

53 A. BRANDSTRÖM, K. GUSTAVII, Acta Chem. Scand., 23, 1215 (1969)

54 W. P. WEBER, G. W. GOKEL, Phase Transfer Catalysis in Organic Synthesis, Springer Berlin (1977)

55 C. M. STARKS, J. Amer. Chem. Soc., 93, 195 (1971)

56 J. DOCKX, Synthesis, 441 (1973)

57 E. V. DEHMLOW, Angew. Chem. Int. Ed., 13, 170 (1974)

58 A. HERRIOTT, D. PICKER, J. Amer. Chem. Soc., 97, 2345 (1975)

59 E. J. COREY, H. YAMAMOTO, D. K. HERRON, K. ACHIWA, J. Amer. Chem. Soc., 92, 6635 (1970)

60 F. W. SUM, L. WEILER, Tetrahedron, 37, 303 (1981)

61 SHARMA, SNIGH, BARI, Ind. J. Chem., 148, 379 (1976)

62 J. P. FLAMENT, Thèse de 3ème cycle, Orsay, Avril 1973

63 K. MAMADOU, Thèse de 3ème cycle, Orsay, Juin 1973

64 R. GREENWALD, M.CHAYKOSKY, E. J. COREY, J. Org. Chem., 28, 1128 (1963)

65 J. BASTARD, Thèse de doctorat d'Etat, Orsay, Mai 1981

66 W. A. MELLINK, R. KAPTEIN, Org. Magn. Res., 13, 279 (1980)

67 F. IMASHIRO, K. TAKEGOSHI, T. TERAO, A. SAIKA, J. Amer. Chem. Soc., 104, 2247 (1982)

68 A. ERICSSON, J. KOWALEWSKI, T. LILJEFORS, P. STILBS, J. Magn. Res., 38, 9 (1980)

69 H. BEIERBECK, J. W. EASTON, J. K. SAUNDERS, R. A. BELL, Can. J. Chem., 60, 1173 (1982)

70 L. G. WERBELOW, D. M. GRANT, Adv. Magn. Reson., 9, 189 (1977)

71 A. G. REDFIELD, Adv. Magn. Reson., 1, 1 (1965)

72 J. M. BERNASSAU, Thèse de doctorat d'Etat, Orsay, 1978

73 W. T. HUNTRESS, Adv. Magn. Reson., 4, 1 (1970)

74 L. D. FAVRO, Phys. Rev., 119, 53 (1960)

75 Y. K. LEVINE, P. PARTINGTON, G. C. K. ROBERTS, Mol. Phys., 25, 497 (1973)

76 Y. K. LEVINE, N. J. M. BIRDSALL, A. G. LEE, J. C. METCALFE, P. PARTINGTON, G. C. K. ROBERTS, J. Chem. Phys., 60, 2890 (1974)

77 D. S. MIRANDA, G. BRENDOLAN, P. M. IMAMURA, M. G. SIERRA, A. J. MARSAIOLI, E. A. RUVEDA, J. Org. Chem., 46, 485 (1981)

78 F. H. WESTHEIMER, "Steric Effects in Organic Chemistry", M. S. Newman, Wiley, New York (1956)

79 N. L. ALLINGER, D. Y. CHUNG, J. Amer. Chem. Soc., 98, 6798 (1976)
N. L. ALLINGER, M. J. HICKEY, J. Amer. Chem. Soc., 97, 5167 (1975)
N. L. ALLINGER, J. KAO, Tetrahedron, 32, 529 (1976)
N. L. ALLINGER, M. J. HICKEY, J. KAO, J. Amer. Chem. Soc., 98, 2741 (1976)

80 V. S. MASTRYUKOV, M. V. POPIK, O. V. DOROFEEVA, A. V. GOLUBINSKII, L. V. VILKOV, N. A. BELIKOVA, N. L. ALLINGER, J. Amer. Chem. Soc., 103 , 1333 (1981)

81 G. A. SIM, Tetrahedron, 39, 1181 (1983)

82 J. A. PETERS, G. W. M. Van BALLEGOYEN-EEKHOUT, B. van de GRAAF, W. M. M. J. BOVEE, J. M. A. BAAS, H. van BEKKUM, Tetrahedron, 39, 1649 (1983) .

RESUME:

Ce travail est constitué de deux parties indépendantes.
La première est consacrée à l'étude des réarrangements photochimiques de sesquiterpènes de type bisabolène conduisant à des composés possédant un squelette spiro-(4,5)-décane:la photocycloaddition [2+2] intramoléculaire suivie d'une photofragmentation de type Norrish II de la bisabolénone fournit la (±)-acorénone avec un rendement médiocre.Le même schéma réactionnel appliqué à la nor-4-bisabolénone conduisait à la nor-4-acorénone de manière stéréosélective;la différence de réactivité due à l'introduction d'un méthyle est étudiée.
Dans le cadre de la préparation de la nor-4-bisabolénone,une méthode de bromation d'alcools insaturés par catalyse par transfert de phase est décrite.

Une étude de dynamique moléculaire sur une série de produits de la série podocarpane forme l'essentiel de la seconde partie.
Les valeurs des temps de relaxation en RMN ^{13}C des carbones de la molécule permettent d'atteindre celles des constantes de diffusion des méthyles en intéraction diaxiale.
Un calcul de leurs barrières de rotation par la méthode du champ de forces conduit par ailleurs à une analyse détaillée des déformations moléculaires.Une étude de corrélation entre les deux méthodes est proposée.
Enfin,la méthode du champ de forces est appliquée à l'analyse conformationnelle du squelette diméthyle-9-9-bicyclo-[3.3.1]-nonane.

MOTS-CLES:

photocycloaddition,Norrish II,spiro(4,5)décane,(±)-acorénone,alcools insaturés, transfert de phase,podocarpane,temps de relaxation,diffusion anisotrope,champ de forces, diméthyle-9-9-bicyclo-[3.3.1]-nonane.